

**Nachweis des Allergieverdachts
bei Pferden mit COPD
durch tracheobronchoskopische
und zytologische Untersuchungen
sowie durch In-vitro-Histaminfreisetzung
aus Blut und Tracheobronchialsekret**

Mohammed-Naguib Abdel-Salam

Disbui. München

1989



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Medizinischen Tierklinik
Lehrstuhl für Innere Krankheiten des Pferdes
und der kleinen Haustiere
sowie für Gerichtliche Tiermedizin
Vorstand: Prof.Dr. Wilfried Kraft
und
der Allergieabteilung, Leiter Prof.Dr.Dr.J. Ring
der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der
Universität München
Vorstand: Prof.Dr.med. Dr.h.c. O. Braun-Falco

Nachweis des Allergieverdachts bei Pferden mit
COPD durch tracheobronchoskopische und
zytologische Untersuchungen sowie durch In-vitro-
Histaminfreisetzung aus Blut und Tracheobronchial-
sekret

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

von
Mohammed-Naguib Abdel-Salam
aus
Samalout, Ägypten
München 1989

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan: Univ.-Prof. Dr. M. Rüsse

Referent: Univ.-Prof. Dr. W. Kraft

Korreferent: Priv.Do. Dr. Dr.habil. J. Bauer

Tag der Promotion: 28. Juli 1989

Inhaltsverzeichnis	Seite
A. Einleitung	1
B. Literatur	2
1. Chronische Bronchitis und Asthma bronchiale bei Mensch und Pferd	2
1.1. Chronische Bronchitis beim Menschen	2
1.2. Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung des Pferdes (COPD)	3
1.3. Asthma bronchiale beim Menschen	6
1.4. Asthma bronchiale beim Pferd	9
1.5. Reagibilität der Atemwege beim Menschen	10
1.6. Bronchiale Hyperreagibilität beim Pferd	12
1.7. Spezifische Hyperreagibilität	13
1.8. Unspezifische Hyperreagibilität	14
2. Klinische Untersuchung des Tracheobronchialsekretes	15
2.1. Methoden der Gewinnung von Tracheobronchialsekret beim Pferd	15
2.2. Zytologische Untersuchung des Tracheobronchialsekretes	17
2.3. Zytologische Befunde bei Mensch und Pferd	18
3. Histaminfreisetzung	25
3.1. Freisetzung von Histamin bei Asthma bronchiale	26
3.2. Pharmakologische Effekte von Histamin	29
3.3. Bestimmung der Histaminfreisetzung bei Mensch und Pferd	29
4. Stimulation von Mastzellen und basophilen Granulozyten durch Histaminliberatoren	33
4.1. Stimulation durch Anaphylatoxin C5a	35
4.2. Stimulation durch Kalzium-Ionophor	36

II

4.3.	Stimulation durch Allergen: Lieschgras	39
4.4.	Stimulation durch Allergen: Hausstaubmilbe (Dermatophagoides pteronyssinus)	40
C.	Eigene Untersuchungen: Material und Methoden	44
1.	Patientengut	44
1.1.	Klinische Untersuchungen	44
1.2.	Blutgasanalyse	45
1.3.	Anfertigung eines Differentialblutbildes	46
1.4.	Parasitologische Kotuntersuchung	46
1.5.	Tracheobronchoskopische Untersuchung	46
1.6.	Sekretentnahme und Sekretaufbreitung	47
1.7.	Mikroskopische Untersuchung des gefärbten Sekretausstrichs	48
1.8.	Numerische Auszählung der neutrophilen Granulozyten und Makrophagen	50
1.9.	Gruppeneinteilung der getesteten Pferde	51
1.10.	Bestimmung der Histaminfreisetzung aus peripheren Leukozyten	53
1.11.	Bestimmung der Histaminfreisetzung aus dem Tracheobronchialsekret	55
1.12.	Reagentien und Material zur Histaminfreisetzung	57
1.13.	Statistische Auswertung	59
D.	Ergebnisse	60
1.	Klinische und labordiagnostische Befunde	60
1.1.	Klinische Befunde	60

III

1.2.	Blutgasanalyse	62
1.3.	Differentialblutbild	65
1.4.	Kotuntersuchung	65
1.5.	Tracheobronchoskopische Befunde	65
1.6.	Zytologische Befunde der gefärbten Sekretausstriche	71
2.	Histaminfreisetzung	79
2.1.	Histaminfreisetzung aus peripheren Leukozyten	79
2.2.	Histaminfreisetzung aus Atemwegsmastzellen	89
3.	Vergleich zwischen Blut und Tracheobronchialsekret	96
E.	Diskussion	106
F.	Zusammenfassung	123
G.	Summary	125
H.	Literaturverzeichnis	127
	Danksagung	
	Lebenslauf	

Liste der verwendeten Abkürzungen

AF-TBS	Ablagerungsform des Tracheobronchialsekrets
AG	Allergen (Antigen)
Bas	basophile Granulozyten
b.a.t.	bronchial "air trapping"
Bf	Blickfeld
BÖ	Bronchialödem
Ca-I.	Kalzium-Ionophor
C5a	Komplementkomponente Anaphylatoxin
Ch.L.K.	Charcot-Leyden-Kristalle
COPD	chronic obstructive pulmonary disease
CS	Curschmannsche Spirale
DNS	Desoxiribonukleinsäure
D.pter.	Hausstaubmilbe (Dermatophagoides pteryssinus)
ECF-A	chemotaktischer Faktor für eosinophile Granulozyten
Eos	eosinophile Granulozyten
Ex	Exercise
f.l.H.	fibrolymphatische Hyperplasie
ggr.	geringgradig
GM	Gesamtzahl der Makrophagen
hgr.	hochgradig
Konz.	Konzentration
KP	kationische Proteine (aus eosinophilen Granulozyten)
Lgr.	Lieschgras
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität
LT	Leukotrien
M	Makrophage
MBP	major basic protein (aus eosinophilen Granulozyten)
mgr.	mittelgradig
MZ	Mastzelle
NCF	chemotaktischer Faktor für neutrophile Granulozyten
NPG	neutrophile Granulozyten
PAF	plättchenaktivierender Faktor
PaCO	arterieller Kohlendioxidpartialdruck
PG	Prostaglandin
PaO	arterieller Sauerstoffpartialdruck
RZ	Riesenzelle
SM	schaumiger Makrophage
SRS-A	Substanz für verzögerte Anaphylaxie
TBS	Tracheobronchialsekret
TX	Thromboxan
Visk.	Viskosität

A. Einleitung

Die Lungenerkrankungen des Pferdes sind wiederholt zur chronischen Bronchitis, zum Asthma bronchiale und zum Lungenemphysem des Menschen in Beziehung gesetzt worden. Allerdings konnte dabei keine allgemeine Einigung erzielt werden.

Aufgrund der Fortschritte im Bereich der Allergologie kann man heutzutage mit modernen Methoden mehr Erkenntnisse über die allergische Pneumopathie des Pferdes erzielen und diese mit der Pathogenese der Lungenerkrankungen des Menschen vergleichen.

Diese Arbeit setzte sich zum Ziel, mit Hilfe zytologischer und chemischer Untersuchungen des Tracheobronchialsekretes eine Klassifikation der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung des Pferdes (COPD) vorzunehmen sowie die Rolle allergischer Reaktionen bei diesem Krankheitssyndrom zu bewerten. Dabei wurde besonderes Gewicht auf die Bestimmung der Histaminfreisetzung in Blut und Tracheobronchialsekret (TBS) gelegt, um deren Aussagekraft bei allergischen Bronchitiden zu ermitteln.



B. Literatur

1. Chronische obstruktive Bronchitis und Asthma bronchiale bei Mensch und Pferd

1.1 Chronische Bronchitis beim Menschen

Die AMERICAN THORACIC SOCIETY (1962) definierte die chronische Bronchitis als eine klinische Funktionsstörung, charakterisiert durch eine übermäßige Schleimproduktion im Bronchialraum. Chronischer oder regelmäßig wiederkehrender Husten wurden als Leitsymptom für diese Krankheit genannt. Als häufige Komplikationen der chronischen Bronchitis werden die akute Bronchialinfektion, die besonders dabei häufig auftretende Bronchialobstruktion und das Lungenemphysem erwähnt.

Nach MORGENROTH und NOLTE (1981) sind die wichtigsten pathologischen Faktoren der chronischen Bronchitis eine Hyperkrinie und Dyskrinie, die im wesentlichen auf einer vermehrten Funktion der Becherzellen beruhen, und eine mukoziliäre Insuffizienz, die zu einer verhinderten Ausschleusung von Schadstoffen und von im Übermaß produziertem Bronchialschleim führt. Die Autoren meinen, daß bei der chronischen Bronchitis im Gegensatz zum Asthma bronchiale der Spasmus der glatten Muskulatur eher im Hintergrund stehe.

Die chronische Bronchitis wird nach MATTHYS (1982) in nicht obstruktive und obstruktive Formen unterteilt. Er definiert die chronische nichtobstruktive Bronchitis als "chronische Bronchitis mit schleimigem Auswurf ohne eitrig-eitrige Beimengungen und ohne nachweisbare Bronchial-obstruktion, jedoch mit verminderter mukoziliärer Clearance". Eine chronische obstruktive Bronchitis ist seiner Meinung nach die "chronische Bronchitis mit nachweisbarer Bronchialobstruktion und schleimigem oder eitrigem Auswurf. Die Bronchialobstruktion kann irreversibel oder teilweise reversibel sein und geht mit einer mehr oder weniger ausgeprägten Lungenüberblähung einher".

1.2 Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung des Pferdes (COPD)

SCHOON und DEEGEN (1983) definieren die COPD des Pferdes als chronische Erkrankung der tiefen Atemwege mit Dyskrinie, Bronchospasmus, lumeneinengenden Bronchialwandprozessen und alveolärem Emphysem. Diese Definition der COPD wird von KAUP et al. (1985) sowie von DROMMER et al. (1987) bestätigt. Die Veränderungen sind nach ihren elektronenmikroskopischen Untersuchungen sowohl in den Bronchien als auch im Alveolarbereich anzutreffen.

Nach EYRE (1972 a), SCHMIDT und PRIMER (1975) und LITTLEJOHN (1978) ist die COPD des Pferdes wie die chronische Bronchitis des Menschen von einer Poly-ätiologie geprägt; deren einzelne Faktoren und Interaktionen bis heute nicht eindeutig geklärt sind.

Die wichtigsten bekannten Ursachen sind:

Infektionen durch Viren, insbesondere durch das Influenzavirus (GERBER, 1973), Bakterien und Mykoplasmen (AMMAR et al., 1981), Parasiten (NICHOLS et al., 1978) sowie Umweltantigene, die zur Allergisierung der Atemwege führen (HALLIWELL et al., 1979).

Auch physikalische und chemische Reize (ROBINSON und SORENSON, 1978) sowie klimatische Faktoren werden als wichtige Ursachen genannt (SCHATZMANN, 1970). Des weiteren können individuelle Reaktivität, endogene Faktoren wie Alter, Geschlecht, ererbte Dispositionen und psychische Faktoren eine Rolle spielen (EYRE, 1972 a; SCHMIDT und PRIMER, 1975; REIF, 1979).

Zur Pathogenese der Obstruktion stehen sich zwei Theorien gegenüber (SASSE und HAJER, 1980; GERBER, 1980):

SASSE und HAJER (1980) beschreiben als Ursache initiale virale Infektionen, in deren Verlauf es zu einer Sekundärbesiedlung mit Bakterien kommt. Diese Bakterien spalten die aus zerfallenen Leukozyten stammende DNS und die von den peribronchiolären Drüsen produzierten Mukopoly-

saccharide. Nach etwa sechs Wochen werden die Bakterien durch die bakterio-statische Wirkung des Bronchialsekretes stark zurückgedrängt, weshalb der Gehalt an ungespaltenen Mukopolysacchariden im Sekret steigt. Dies hat zur Folge, daß sich die Viskosität desselben erhöht. Durch die erhöhte Viskosität des Tracheobronchialsekrets werden die Bronchien verstopft. Der nun in den Atemwegen vorhandene zähe Schleim übt einen permanenten Reiz auf die Schleimhaut aus, worauf die sekretorischen Strukturen im Epithel mit einer Erhöhung der Schleimproduktion, die die Becherzellen mit Proliferation reagieren.

Als dominierender ätiologischer Faktor wird dagegen von GERBER (1980) die Allergie bezeichnet. Er meint, daß bei Pferden, die gegenüber Umweltantigenen (z.B. Staub, Pollen, Pilzsporen) eine lokale oder allgemeine Sensibilisierung zeigen, eine Auslösung der Allergie auch durch Infektionen möglich sei. Bei fortwährender Antigenexposition entwickelt sich eine allergische Pneumopathie mit einer Bronchitis oder Bronchiolitis chronica mit periodisch auftretender Atemnot. Die Symptome wie Dyspnoe und Husten sollen auf immunologische Reaktionen vom Typ I und Typ III sowie deren Kombination zurückzuführen sein.

Eine Schädigung der respiratorischen Schleimhaut durch eine Virusinfektion kann nach McPHERSON und LAWSON (1974) nach einem Antigenkontakt, z.B. mit Pollen oder Pilzsporen, zu einer immunologischen Reaktion führen.

Auch BEECH (1982) vermutet eine Virusinfektion im Bereich des Bronchialepithels, wobei später eine allergische Reaktion entstehen kann.

1.3. Asthma bronchiale beim Menschen

Asthma wurde von der AMERICAN THORACIC SOCIETY (1962) definiert als Krankheit, die durch erhöhte Reaktionsfähigkeit von Trachea und Bronchien auf verschiedene Stimuli charakterisiert ist und die als allgemeine Verengung der Luftwege, deren Grad sich spontan oder therapiebedingt ändert, in Erscheinung tritt. Diese reversible Atemwegsobstruktion kann aus einer Inhalation von Allergenen, der Aufnahme von Futterallergenen, von Medikamenten oder aus parenteralen Injektionen resultieren. Manchmal können akute Infektionen der oberen Luftwege einen solchen Anfall auslösen.

MORGENROTH und NOLTE (1981) definieren das Asthma bronchiale wie folgt: "Asthma ist eine überwiegend anfallsweise auftretende Atemwegsobstruktion auf dem Boden eines hyperreaktiven Bronchialsystems. Besonders wichtig sind der typische Anfallscharakter und die Reversibilität der Obstruktion."

Der charakteristische Befund des Asthma bronchiale ist eine häufig anfallsweise auftretende Bronchialobstruktion von variabler Dauer und Intensität, ausgelöst durch

unterschiedliche Stimuli, gegen die im Vergleich zu Gesunden eine bronchiale Hyperreagibilität besteht (SCHULTZE-WERNINGHAUS, 1985).

Nach MATTHYS (1982) kann ein Asthmaanfall ausgelöst werden durch:

- 1) Allergene ("Extrinsic" Asthma)
- 2) Nicht-Allergene ("Intrinsic" Asthma)
 - a) Medikamente (z.B. Aspirin)
 - b) Infektionen der Atemwege
 - c) Physikalische Reize (Rauch, Staub, Dämpfe, Nebel, Kälte)
 - d) Körperliche Anstrengung
 - e) Chemische Reize
 - f) Psychische Reflexe (bewußt oder unbewußt)

Allerdings können physikalische Reize unabhängig vom Pathomechanismus (immunologisch oder nichtimmunologisch vermitteltes Asthma) bei allen Patienten mit einem hyperreagiblen Bronchialbaum einen Asthmaanfall auslösen.

SCHULTZE-WERNINGHAUS (1985) verwendete den Begriff "exogen-allergisches Asthma" im Sinne einer obstruktiven Atemwegserkrankung mit IgE-vermittelter Sensibilisierung. Er weist darauf hin, daß das Krankheitsbild durch intermittierende oder chronische Exposition gegen Allergene primär verursacht wird.

Bei der Exposition wird eine Kaskade biochemischer Reaktionen ausgelöst, in deren Folge klinische Symptome wie Dyspnoe, Husten und Auswurf entstehen.

Die Reaktion wird eingeleitet durch eine IgE-vermittelte "Sofort-Typ-Reaktion" d.h. eine Antigen-Antikörper-Reaktion an der Membran bronchialer Mastzellen, die eine Freisetzung präformierter oder neu synthetisierter Mediatoren der allergischen Entzündung zur Folge hat (SCHULTZE-WERNINGHAUS, 1985).

Die Folgereaktionen und das klinische Bild sind Variable, wahrscheinlich in Abhängigkeit von:

- 1) Art und Konzentration freigesetzter Mediatoren wie Histamin, chemotaktische Faktoren für neutrophile und eosinophile Leukozyten, Prostaglandine und Leukotriene mit nachfolgender Infiltration von neutrophilen und eosinophilen Leukozyten, die wahrscheinlich durch Freisetzung weiterer Mediatoren die allergische Entzündung verstärken oder terminieren;
- 2) den durch diese Vorgänge induzierten Veränderungen am Epithel (Permeabilitätssteigerung, Ödem, Zellinfiltrat, Flimmerzellverlust, Becherzellvermehrung), an glatten Muskeln (Kontraktion, Änderung des Bronchomotorentonus) und an den Schleimdrüsen (Hypersekretion, Dyskrinie, Hyperplasie und Hypertrophie);
- 3) der Empfindlichkeitssteigerung sensorischer Rezeptoren;

- 4) einer Empfindlichkeitsänderung gegenüber pharmakologischen Effekten, z.B. durch Verminderung β -2-adrenerger Rezeptoren. Der Verlauf der Reaktion wird wahrscheinlich vorwiegend durch die Dauer und Intensität des exogenen Stimulus bestimmt (SCHULTZE-WERNINGHAUS, 1985).

1.4. Asthma bronchiale beim Pferd

Pferde mit chronischer Bronchitis, Bronchiolitis und mit Lungenemphysem werden von SCHATZMANN (1970) als allergische Asthmatiker betrachtet.

STRAUB et al. (1972) halten es für möglich, daß die Ursache einer Lungenerkrankung beim Pferd eine Allergie sein kann. Nach COOK (1976) ähnelt das Emphysem des Pferdes dem chronischen Asthma des Menschen.

Nach GERBER (1980) leiden gut drei Viertel aller Pferde mit chronischem Husten, hervorgerufen durch Krankheiten der tiefen Atemwege, an allergisch bedingten Krankheiten. Aufgrund einer zytologischen Untersuchung des Tracheo-bronchialsekretes konnte RAIDT (1980) 27.5 % der an COPD erkrankten Pferde als allergieverdächtig einstufen. Dieser Anteil betrug bei DEEGEN et al. (1982) 17 %.

Die Ätiologie eines klinisch definierten Asthmas mag auch vielfältig sein, die weitaus größte Bedeutung kommt

Allergien verschiedener Typen zu. Auffallend ist jedenfalls, daß sich ein asthmatischer Zustand besonders oft akuten infektiösen Bronchialerkrankungen anschließt (z.B. Influenza). Bei vielen Patienten läßt sich ein auslösender Faktor indessen nicht eruieren; diese Tiere leiden an chronischer Bronchiolitis, die von einem gewissen Zeitpunkt an durch eine mehr oder weniger schwere anfallsweise Atemnot kompliziert wird (GERBER, 1982).

1.5. Reagibilität der Atemwege beim Menschen

Das Tracheobronchialsystem besteht nicht aus einer Reihe von starren Röhren, sondern die Atemwege sind dynamische Gebilde, die ihren Durchmesser als Antwort auf verschiedene Reize verändern können (McFADDEN et al., 1980). Die Fähigkeit der Atemwege, in Reaktion auf Reize ihren Durchmesser reversibel zu verändern, hat zu dem Terminus "Reagibilität der Atemwege" geführt.

Der Begriff der bronchialen Hyperreagibilität beschreibt nach REICHEL (1986) die Tatsache, daß nach Exposition gegenüber geringen nicht toxisch wirkenden Reizen einige Personen mit einer Bronchialverengung reagieren, während gesunde Versuchspersonen auf die gleiche Menge des Reizstoffs keine Reaktion zeigen. Bei Bronchialüberempfindlichkeit kann letztlich jeder Umweltreiz zu einer Reflexbronchokonstriktion führen. Die Reaktion bedarf

auch keines spezifischen Auslösers. Nach Meinung vieler Autoren (EMPEY et al., 1976; NADEL, 1973, 1982) spielen virale oder bakterielle Entzündungen der Atemwege als Wegbereiter bei der bronchialen Hyperreagibilität eine entscheidene Rolle. Die chronische Einwirkung chemischer Substanzen, z.B. Schwefeldioxid (SO_2) und Ozon (O_3), kann den Grad der Bronchialhyperreagibilität verändern (VRIES et al., 1969; ULMER, 1976; ULMER et al., 1977). Bei Reizung der Atemwege kann die Ziliaraktivität zu- oder abnehmen, Menge und Art des Sekretes können sich ändern, die Atemwege aufgrund der Bronchialkonstriktion ihr Lumen verringern, und schließlich kommt es zu Husten (INGRAM und McFADDEN, 1979).

Nach MATTHYS (1982) kann die bronchiale Hyperreagibilität in eine spezifische und unspezifische Hyperreagibilität unterteilt werden. Über die Abhängigkeit zwischen den beiden Arten der vermehrten Reaktionsfähigkeit ist in vielen Veröffentlichungen berichtet worden. Dabei kann das Auftreten von allergischen Symptomen der Bronchien teilweise vom Grad der unspezifischen Hyperreaktivität abhängen. Andererseits kann eine Erhöhung der unspezifischen Hyperreaktivität durch einen Allergenkontakt bedingt sein. LÖWHAGEN (1983) bemerkt, daß diese Wechselbeziehung immer bedacht werden muß.

HOGG et al. (1977) vertreten die Ansicht, daß der Zustand eines hyperreagiblen Bronchialsystems durch eine

Öffnung der interepithelialen Berührungszonen zustande komme, wodurch die "tight junctions" zu "leaky junctions" werden und nun ihre Barrierefunktion nicht mehr erfüllen können.

Die zwischen den Bronchialepithelzellen in der Submukosa liegenden sensiblen Vagusendigungen ("irritant receptors") können nunmehr von physikalischen oder chemischen Umweltreizen leichter erreicht und stimuliert werden, wodurch eine vagale Reflexbronchialobstruktion ausgelöst wird, die klinisch einem akuten Asthmaanfall entspricht.

Es handelt sich nach NADEL (1982) und VRIES (1982) um eine sekundäre Empfindlichkeitssteigerung gegen zahlreiche unspezifische Reize mit einer symptomatisch asthmatischen Dyspnoe auf dem Boden einer Beschädigung der Bronchialschleimhaut durch virale oder bakterielle Infekte.

1.6. Bronchiale Hyperreagibilität beim Pferd

GERBER (1973) hält eine nicht-allergische Obstruktion der Atemwege des Pferdes für möglich. Seiner Meinung nach spielt unter den Virusinfektionen der Atemwege besonders das Influenzavirus die Hauptrolle in der Entstehung einer erhöhten Reaktivität. Auch ROBINSON und SORENSON (1978) vertreten die Ansicht, daß Pferde nach einer Virusinfektion der Atemwege wie Influenza

gegenüber zahlreichen nicht-allergen Stimuli (Staub, kalte Luft etc.) hyperreagibel werden.

SASSE und HAJER (1980) meinten, daß eine wiederholte Reizung der Atemwege eine erhöhte Reaktion auf exogene Noxen wie z.B. Staub bewirkt. Nach THEIN (1980) werden Pferde in Folge wiederholter Virusinfektionen hyperreaktiv und reagieren dann auch gegenüber solchen Stimuli wie Staub und Luftschadstoffen mit einer cholinergen Bronchialkonstriktion.

HANNA et al. (1982) halten es für möglich, daß bei Pferden empfindliche Bronchien gegenüber unspezifischen Reizen reagieren, genauso wie es bei immunologischen Reaktionen beobachtet wird.

1.7. Spezifische Hyperreagibilität

Für die spezifische immunologische Hyperreagibilität geben ENDERS (1982) und KÖNIG et al. (1982) eine Reaktion in zwei Phasen an:

- 1) die Freisetzung von Mediatoren aus den im Lumen gelegenen Mastzellen mit nachfolgender Reaktion am Bronchialbaum und
- 2) eine Verstärkung der Reaktion dadurch, daß Allergene durch das aufgelockerte Epithel in die Tiefe der Submukosa eindringen und mit den dort zahlreich vorhandenen Mastzellen reagieren. Nach HERZOG (1982) erfolgt

die Verstärkung der allergischen Reaktion in der Spätphase auch aufgrund der Aktivität chemotaktisch ange-lockter Mediatoren, z.B. Leukotriene.

Mastzellen im Epithel führen zu einer primären Freisetzung von Mediatoren, innerhalb des Epithels zu einer sekundären Erregung von Nervenrezeptoren und dadurch bedingter Bronchokonstriktion (WIDDICOMBE, 1977).

MATTHYS (1982) zählt die wichtigsten Allergene auf, die beim Menschen einen Asthmaanfall auslösen können:

- 1) Aeroallergene: Pollen, Hausstaub, Milben, Mehlstaub, Tierepithelien, Schuppen, Federn, Schimmelpilzsporen;
- 2) Nahrungsmittelallergene: Fisch, Milch, Hühnereiweiß, Nüsse, Früchte, Chemikalien;
- 3) Injizierte Allergene (meistens iatrogen).

Außerdem kann ein Parasitenbefall ein "exogen"-allergisches Bronchialasthma auslösen.

1.8. Unspezifische Hyperreagibilität

SIMONSSON (1983) definiert die unspezifische Hyperreagibilität als eine erhöhte Sensibilität der Atemwege gegenüber verschiedenen nicht-allergischen Einflüssen, welche eine akute Atemwegsobstruktion verursachen.

Beim Menschen lösen physikalischen Reize wie kalte, feuchte und staubige Luft, Pollen oder Pilzsporen, chemische Reize wie Schwefeldioxid und die "Zivilisationsnoxe" unter

Umständen eine unspezifische Bronchialobstruktion aus
(DEBELIC, 1975; NOLTE, 1975; ULMER et. al., 1977, 1979).

2. Klinische Untersuchung des Tracheobronchialsekretes

2.1. Methoden der Gewinnung von Tracheobronchialsekret beim Pferd

Zur Entnahme von Schleimproben aus dem Respirationstrakt lebender Tiere stehen grundsätzlich vier verschiedene Methoden zur Verfügung. Die ersten drei der vier hier beschriebenen Methoden beinhalten den Nachteil, keine genauen Informationen über die Bestandteile des Sekretes geben und/oder eine Verunreinigung des Probenmaterials nicht ausschließen zu können.

- 1) MANSMANN und MANSMANN (1969) entnahmen das nach Belastung im distalen Ende der Nasengänge angesammelte Sekret mit einem Holtzspatel.
- 2) Die perkutane tracheale Aspiration von Sekret wurde von MANSMANN und KNIGHT (1972), SCHATZMANN et. al. (1972) sowie BEECH (1975) beschrieben. Das Sekret wurde durch Kunststoff katheter entweder direkt aspiriert oder durch eine Waschflüssigkeit (physiologische Kochsalzlösung) gewonnen, die sofort wieder abgesaugt wurde.
- 3) Die Entnahme von Sekret aus dem Respirationstrakt mit Hilfe eines über einen Trachealkatheter eingeführten Tampons wurde von MORGAN und BOURNE (1980) empfohlen.
- 4) FISCHER (1980) beschreibt erstmals die Anwendung eines

in der Humanmedizin gebräuchlichen flexiblen Endoskops zur Gewinnung von Sekret unter genauer Lokalisierung der Entnahmestelle sowie größtmöglicher Vermeidung von Verunreinigungen des Probenmaterials.

Nach inspektorischer Untersuchung werden die Sekretmenge und Viskosität sowie der Zustand der Trachealschleimhäute beurteilt. Folgende Befunde wurden von FISCHER (1980) bei akuter und chronischer, hochgradiger Bronchitis erhoben:

- Akute Bronchitis

Trachea: Schleimhaut deutlich gerötet mit Sekretspuren; im unteren Drittel der Trachea ein Sekretsee (Grad I bis II); Viskosität (Grad I) und mit einigen gelben Flocken; Bronchien: Schleimhaut stark gerötet mit geringeren Sekretspuren und keiner Verengung;

- Chronische, hochgradige Bronchitis

Trachea: Schleimhaut gerötet; große Mengen (Grad IV) von gelben, stark viskösen Sekreten; Viskosität Grad IV in gesamter Trachea;

Bronchien: Große Mengen (Grad V) von gelben, zähen Sekreten; Viskosität (Grad V); Schleimhaut stark gerötet und deutlich geschwollen; bei der Expiration ausgeprägtes Kollabieren der Hauptbronchien.

Auf entsprechende Untersuchungen am Menschen wurden von FALK et al. (1972), MANDEL et al. (1976) und WEINBERGER et al. (1978) hingewiesen.

2.2. Zytologische Untersuchung des Tracheobronchialsekrets

Moderne Optik und verschiedene Färbungsmethoden und zyto- sowie histochemische Verfahren bieten dem Untersucher eine größere Zahl unterschiedlicher Kombinationsmöglichkeiten bei der Untersuchung des TBS. Einige der gebräuchlichsten Methoden zur zytologischen Untersuchung von Atemwegssekreten wurde von DECONTO (1983) in einer umfangreichen tabellarischen Übersicht zusammengestellt.

2.3. Zytologische Befunde bei Mensch und Pferd

Die eosinophilen Leukozyten geben nach Meinung verschiedener Autoren Hinweise auf allergische Vorgänge in der Lunge. Diese Zellen sind bei Asthma bronchiale sowie anderen allergischen Lungenerkrankungen vermehrt gefunden worden (HANSEL, 1953; MILLER, 1963; LIU, 1964).

Treten Eosinophile im Sekret vereinzelt auf, so wird ihnen keine besondere Bedeutung beigemessen. Im Alter wird ein Anstieg der Eosinophilenzahl als normal angesehen (CARABELLI, 1958; SANERKIN und EVANS, 1965; ZACH, 1972). Eosinophile Granulozyten und Mastzellen im Nasen- und Bronchialsekret gelten nach SHIODA und MISHIMA (1966) und SATO (1979) als Hinweis auf eine allergische Genese der Erkrankung. Bei 332 atopischen Patienten fand SATO (1979) bei der Untersuchung des

Nasensekrets eine signifikante Korrelation zwischen dem gleichzeitigen Auftreten von Eosinophilen und Mastzellen.

PECORA und TOLL (1961) meinten, daß bei gesunden Menschen die neutrophilen Granulozyten als ein Bestandteil des normalen Zellbilds angesehen werden müssen. Ein Anstieg der neutrophilen Granulozyten ist mit der Chronizität der Erkrankung verbunden (CHODOSH und MEDICI, 1971; EPSTEIN, 1972). Eine chronische Lungenerkrankung, nämlich die idiopathische Lungenfibrose, die möglicherweise immunkomplex-vermittelt ist, geht mit einer starken Erhöhung der Neutrophilenzahl und gleichzeitiger Erniedrigung der Makrophagen sowie einer Erhöhung der B-Lymphozytenfraktion einher (REYNOLDS et al., 1977; WEINBERGER et al., 1978; HUNNINGHAKE et al., 1979).

SANERKIN und EVANS (1965) fanden eine Vermehrung der Makrophagenzahl nach leichten Asthmaanfällen. Damit stimmen auch MATTHYS und COSTABEL (1982) überein, wobei sie im Sekret bei Kontrollpersonen 85 % Makrophagen fanden, dagegen bei exogen-allergischer Alveolitis nur 29 %. Mehrkernige Riesenzellen werden nach Virusinfektionen gefunden (ZACH, 1972; BUTLER, 1976).

Curschmannsche Spiralen sind Gebilde, die in den kleinen Bronchien nach Schleimverstopfung durch Verfestigung des Schleimes entstehen. Sie werden bei Asthma bronchiale

und chronischer Bronchitis nachgewiesen (CHODOSH et al., 1962; LIU, 1964; SANERKIN und EVANS, 1965; OPPENHEIMER et al., 1967; EPSTEIN, 1972; BUTLER, 1976; ENDERS, 1982).

Charcot-Leyden-Kristalle entstehen aus den Granula zerstörter eosinophiler Granulozyten. Diese Strukturen sind im Sekret von Menschen mit Asthma bronchiale zu finden (ARCHER, 1963; SANERKIN und EVANS, 1965; CHODOSH, 1970; EPSTEIN, 1972). Eine umfassende zytologische Untersuchung des Sputums bei chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen wurde von CHODOSH (1970) durchgeführt.

Der Sinn einer zytologischen Untersuchung des TBS ist sowohl in der Unterscheidung von gesunden und lungenkranken Pferden als auch in der Übermittlung von Information über ätiopathogenetische Faktoren zu sehen (SCHATZMANN et al., 1972; BEECH, 1975 u. 1979).

Bei allergieverdächtigen Lungenerkrankungen wurde von SCHATZMANN et al. (1972), GERBER (1973), RAIDT (1980), DEEGEN et al. (1982) besonders auf die Vermehrung eosinophiler Granulozyten hingewiesen. Allerdings betonen MacKAY und URQUHART (1979) sowie FISCHER et al. (1982), daß man auch bei Infestation mit Lungenwürmern (*Dictyocaulus arnfieldi*) eine hochgradige Eosinophilie im TBS nachweisen kann.

Das Auftreten von eosinophilen und neutrophilen Granulozyten wird nach MANSMANN (1969) als ein Zeichen für

einen primär allergischen Prozeß, kompliziert durch eine Infektion, angesehen. Nach SCHATZMANN (1970) sollen einige Eosinophile zum Nachweis einer allergischen Genese der Atemwege ausreichen. Ein hochgradiges Auftreten weist auf die rein allergische Natur der Erkrankung hin, während das Fehlen von Eosinophilen im Nasensekret eines chronisch lungenkranken Pferdes nur bedingt als Zeichen für die infektiöse Natur der Erkrankung zu sehen sei. Allerdings könnten allergische Prozesse nicht nur einen asthmaähnlichen Anfall auslösen, sondern auch eine schon bestehende Bronchitis unterhalten.

PAULI et al. (1972) vertreten die Ansicht, daß das Auftreten von Eosinophilen im Nasensekret von Pferden mit chronischen Pneumopathien ein ziemlich sicherer Hinweis auf eine allergische Reaktion vom Soforttyp (Typ-I-Reaktion) sei. Dies müsse jedoch im Zusammenhang mit anderen Parametern wie Eosinophilie im peripheren Blut (LOWELL, 1964), dem positiven Ausfall von Hauttesten sowie dem klinischen Verlauf mit anfallsweisem Husten und Atemnot gesehen werden.

Eine Mischung der Allergien vom Typ I und Typ III für die Pathogenese einer chronischen Lungenerkrankung des Pferdes wurde von SCHATZMANN et al. (1972) für möglich gehalten. Die Beteiligung einer Typ-IV-Reaktion ist nach diesen Autoren nicht ausgeschlossen. Eine allergische Reaktion von Typ I und Typ III wurde auch

von HALLIWELL et al. (1979) für nicht unwahrscheinlich gehalten. Die Klassifikation der allergievermittelten Entzündung nach COOMBS und GELL (1968) ist in Abb. 1 dargestellt.

Die Bedeutung des Vorkommens von Mastzellen im TBS wurde von RAIDT (1980), RAIDT und PETZOLDT (1982), DEEGEN et al. (1982) besonders gewürdigt, wonach dies ebenfalls ein Hinweis für eine allergische Genese der Atemwegserkrankung zu sein scheint. DECONTO (1983) fand, daß eosinophile Granulozyten und Mastzellen im Gegensatz zur großen Zahl von neutrophilen Granulozyten bei COPD meistens nur in geringen Prozentsätzen zu finden sind.

Extrem neutrophilenreiche Sekrete wurden von SCHATZMANN (1972), RAIDT (1980), RAIDT und PETZOLDT (1981), DEEGEN et al. (1982) bei Pferden mit hochgradigen chronischen Lungenerkrankungen gefunden. Dabei zeigen die neutrophilen Granulozyten häufig hypersegmentierte Kerne, Degenerationerscheinungen oder Fragmentationen, wobei ihr Anteil zwischen 40 und 90 % lag (BEECH, 1975 u. 1979). MANSMANN und MANSMANN (1969), SCHATZMANN et al. (1972), BEECH (1975) sind der Ansicht, daß vermehrte Neutrophile im Sekret für COPD typisch sind. Diese Ergebnisse konnten von DECONTO (1983) und NUYTTEN et al. (1983) bestätigt und dahingehend erweitert werden, daß mit der Zunahme von Krankheitsdauer und -intensität die Zahl der Neutrophilen ansteigt, die der Makrophagen dagegen abfällt.

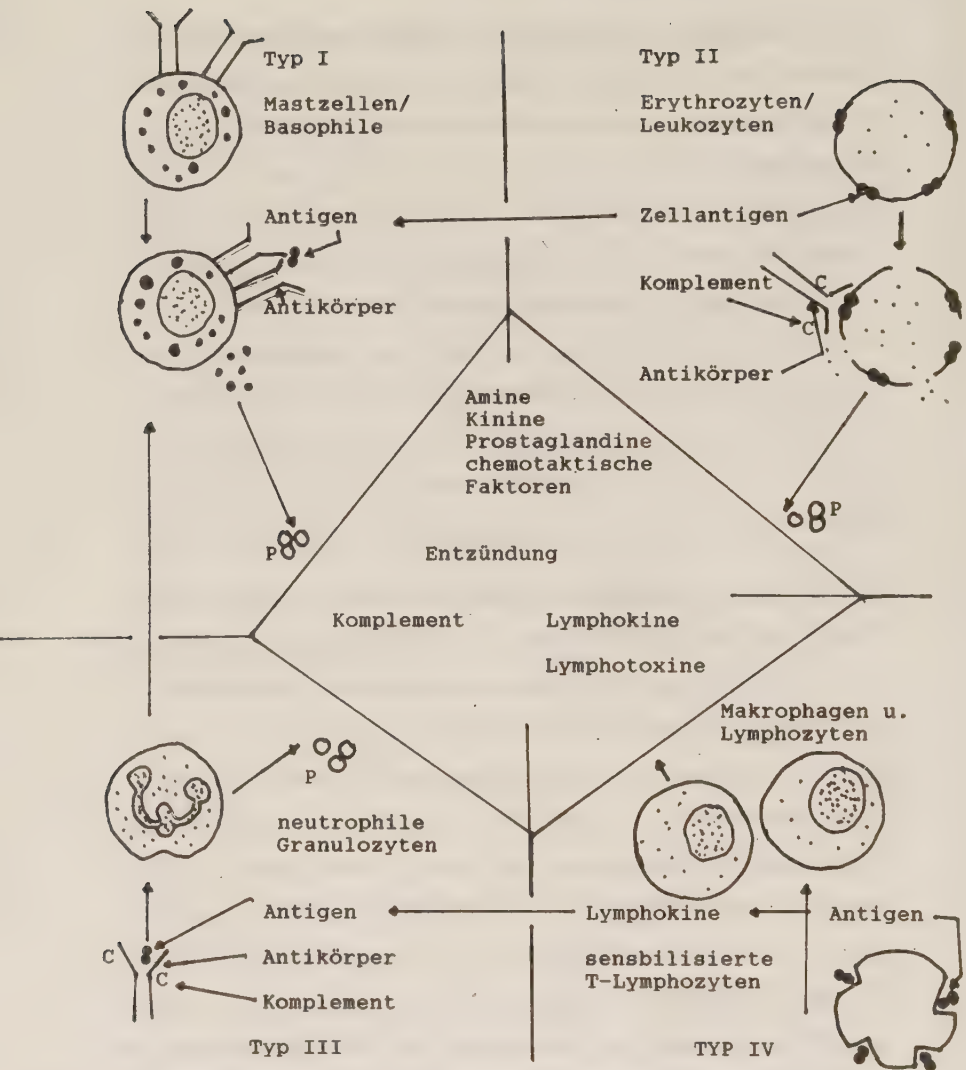


Abb. 1: Klassifikation der allergie-vermittelten Entzündung nach COOMBS und GELL (1968).
 (A): Antikörper-abhängig: Type I, II und III
 (b): Zellvermittelt: Type IV
 P : Thrombozytenaggregation

Die Erhöhung der Neutrophilenzahl bei längerer Krankheitsdauer wurde von NUYTTEN et al. (1983) damit erklärt, daß diese Zellen im Sekret absterben und infolge der dadurch freiwerdenden chemotaktischen Faktoren weitere Neutrophile angezogen werden.

Makrophagen, Schaumzellen, Riesenzellen und Curschmannsche Spiralen im Sekret von Pferden mit COPD wurden von BEECH (1975, 1979) gefunden und beschrieben. Diese Ergebnisse wurden von DECONTO (1983) bestätigt. Makrophagen wurden von KALTREIDER et al. (1977) als die erste Verteidigungslinie gegen die eingebrungenen Fremdpartikel bezeichnet. Dabei läuft der Phagozytosevorgang über die Anlagerung des Fremdkörpers, die eigentliche Aufnahme und die intrazelluläre Verdauung mit Hilfe besonderer zelleigener Enzymsysteme ab (GREEN et al., 1977; FRICKHOFEN und KÖNIG, 1979; TIZARD, 1981). Bei hydrophilem Material bedarf es eines "Kunstgriffes", um die Partikel im Sinne einer "Opsonisierung" anzubieten.

Als Opsonine können zum einem der Faktor C3b des Komplementsystems, das Lysozym sowie Immunglobuline der Klassen G und M (TIZARD, 1981) fungieren. Die Anlagerung und die Aufnahme des Fremdmaterials läuft dann über Opsoninrezeptoren an der Makrophagenoberfläche wesentlich effektiver ab (HUNNINGHAKE et al., 1979). Eine weitere

Funktion der Makrophagen ist die Präsentation von Antigen an immunkompetente T-Zellen.

Man konnte nachweisen, daß auch nach erfolgter intrazellulärer Verdauung von Fremdmaterial sowohl auf der Oberfläche als auch innerhalb der Makrophagen noch antigenes Material als Stimulus für immunkompetente Zellen vorhanden ist (KALTREIDER, 1976; GEMSA et al., 1981; TIZARD, 1981).

Zu der Synthese und Abgabe von Enzymen und Mediatorsubstanzen, die auf Fremdmaterial und auf das umgebende Gewebe wirken, zählen z.B. verschiedene Komplementkomponenten, Lysozym, Interferon, Arachidonsäuremetaboliten wie Leukotriene und Prostaglandine (GEMSA et al., 1981; KÖNIG et al., 1982).

Nach DECONTO (1983) gibt das Vorhandensein von schaumigen Makrophagen und Riesenzellen im Sekret einen Hinweis auf abgelaufene Störungen der tracheobronchialen Clearance. Weiterhin sprechen Curschmannsche Spiralen im Sekret für eine Beteiligung der kleinen Bronchien an der Lungenkrankung und für eine chronische Erkrankung.

3. Histaminfreisetzung

Histamin (Beta-Imidazolyl-äthylamin) befindet sich im menschlichen Organismus vorwiegend in den "Grenzorganen" von Haut und Schleimhäuten. Daneben ist es auch im Herzen sowie im zentralen Nervensystem einschließlich der Nervenendigungen nachweisbar (WAHN, 1985). Histamin entsteht aus Histidin durch Decarboxylierung und kann sowohl durch die Imidazol-N-Methyltransferase als auch die Histaminase, eine "Diaminoxidase", metabolisiert werden. Die Ausscheidung erfolgt in erster Linie durch den Urin.

Histamin ist in Geweben intrazellulär gespeichert, und zwar in Mastzellen sowie in basophilen Granulozyten. Aus diesen Zellen kann es durch verschiedene Stimuli freigesetzt werden, so z.B. durch bestimmte Gifte, Endotoxine, Pharmaka (Opiate, Polymyxin, Tubocurarin usw.), durch thermische oder Strahlungsenergie, durch mechanische Traumata, durch Bradykinin oder lysosomale Proteine sowie schließlich auch durch spezifische Antigen-Antikörper-Reaktionen auf der Oberfläche von Mastzellen und Basophilen (WAHN, 1985). Diese immunologische Histaminfreisetzung ist bei allen Säugetieren nachweisbar (AUSTEN, 1974; PIPER, 1977).

3.1. Freisetzung von Histamin bei Asthma bronchiale

Beim Menschen ist es bekannt, daß zahlreiche inhalativ aufgenommene Antigene zu einer Typ-I-Immunreaktion im Respirationstrakt führen.

Spezifische IgE-Antikörper, die über Rezeptoren an Mastzellen im peribronchialen Gewebe fixiert sind, reagieren mit den eingeatmeten Allergenen. Durch Freisetzung von Mediatorsubstanzen aus Mastzellen kommt es direkt oder durch parasymphatische Erregung zu Bronchokonstriktion, Schleimhautödem und Dyskrinie (BAUR und THIEL, 1978).

Nach SCHULTZE-WERNINGHAUS (1985) läßt sich die Pathophysiologie der Atemwegsobstruktion im Rahmen einer allergischen Sofortreaktion in drei Phasen gliedern:

- 1) eine Allergen-(AG-)spezifische immunologische Phase, in der die inhalative AG-Exposition eines sensibilisierten Individuums zur AG-Antikörper-Reaktion führt, vermittelt durch Immunglobulin-E-Antikörper an der Plasmamembran von Mastzellen im Lumen der Atemwege, intra- oder subepithelial;
- 2) eine unspezifische immunpharmakologische Phase der Mediatorfreisetzung aus Mastzellen, wobei für Jahrzehnte Histamin als Hauptmediator angesehen wurde, und
- 3) die Phase der Zielzellenantwort mit mediator-induzierter Bronchialkonstriktion, Mukussekretion und Mukosaödem (Abb. 2).

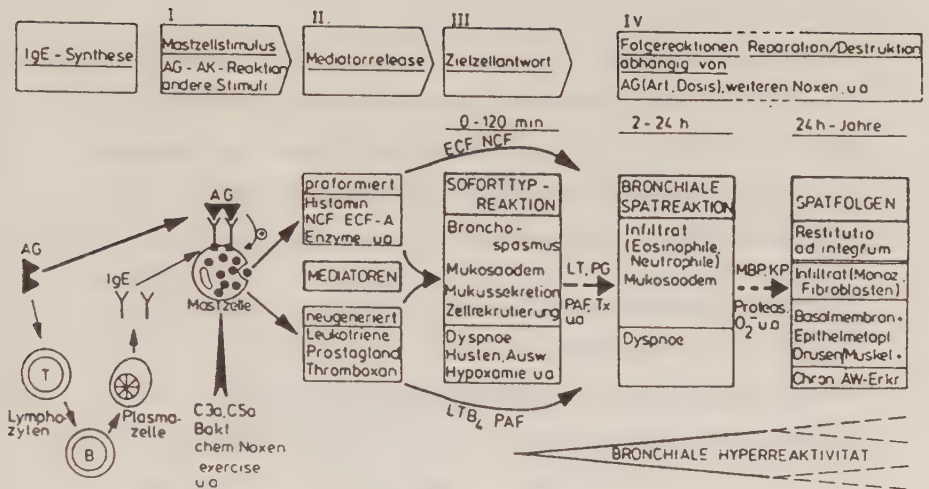


Abb. 2: Schematische Darstellung einiger z.T. hypothetischer pathophysiologischer Vorgänge bei Asthma bronchiale mit besonderer Berücksichtigung des exogen-allergischen Asthma bronchiale nach SCHULTZE-WERNINGHAUS (1985)

IgE-Antikörper beim Pferd sind immunchemisch noch nicht klar beschrieben. EYRE (1972 b) konnte nur das Vorhandensein von zellfixierten Antikörpern durch passive Anaphylaxie feststellen. Ein deutlicher Anstieg von Histamin im Blutplasma von Pferden unter Anaphylaxie wurde von EYRE und LEWIS (1973) beobachtet.

Histamin und Serotonin werden bei Sofort-Immunreaktionen (Typ I) von Lungenmastzellen und peripheren Leukozyten des Pferdes freigesetzt (BURKA et al., 1976). Allerdings ist die Rolle des Histamins bei Pferden mit respiratorischen Krankheiten noch nicht klar (EYRE, 1972 a).

Eine Serotoninfreisetzung aus Lungenmastzellen des Pferdes wurde von BURKA et al. (1976) beschrieben, jedoch bleibt die Bedeutung von Serotonin für die Hyperreagibilität des Pferdes unklar (EYRE, 1975).

Die chemotaktischen Faktoren für eosinophile Granulozyten (ECF-A), für neutrophile Granulozyten (NCF), die plättchenaktivierenden Faktoren (PAF), die "Substanz für verzögerte Anaphylaxie" (SRS-A) und Prostaglandin sind beim Pferd noch nicht beschrieben worden (KAY et al., 1971; AUSTEN und ORANGE, 1975).

3.2. Pharmakologische Effekte von Histamin

Die Wirkung von Histamin erfolgt über zwei unterschiedliche Typen von Rezeptoren an der Zelloberfläche, den H 1- und H 2-Rezeptoren. Der pharmakologische Effekt in einem Gewebe oder einer Zellpopulation hängt von der relativen Zahl der einzelnen Rezeptoren (Tab.1) ab.

Die inhalative Applikation von Histamin führt bei Gesunden in einer Konzentration von 30 mg/ml und bei Asthma-bronchiale-Kranken in einer bis zu 1000fach geringeren Konzentration (30µg/ml) zur Bronchialobstruktion über die H 1-Rezeptoren der Atemwege (EISER, 1983).

3.3. Bestimmung der Histaminfreisetzung bei Mensch und Pferd

Histamin kann in biologischen Flüssigkeiten sowie in Überständen von Zellsuspensionen mit einer Reihe verschiedener Techniken bestimmt werden. Der seit langem gebräuchliche Bioassay, der auf der Eigenschaft des Histamins beruht, eine Kontraktion des Meerschweinchen-Ileums auszulösen, wurde in den letzten Jahren durch moderne Radioenzymassays oder fluorometrische Bestimmungsmethoden abgelöst (FISCHER und SCHMUTZLER, 1980). Für Histaminfreisetzungsexperimente mit Messungen aus Überständen von Basophilen und Mastzellen hat sich die

Tabelle 1: Wirkung von Histaminrezeptor-Agonisten
und -Antagonisten nach WAHN (1985)

	H1	H2	H1 und H2
Agonisten:	Bronchial- Konstriktion ↑ Gefäßper- meabilität Kontraktion der glatten Darmmuskula- tur ↑ cGMP-Spiegel Prostaglandin- bildung	↑ Magensaft- sekretion ↑ Pepsin- sekretion ↑ Mukus- sekretion ↑ cAMP-Spiegel ↓ Lymphozyten- vermittelte Zytotoxizität ↓ IgE-vermit- telte Basophi- len-Histamin- freisetzung	Vasodilatation Flush Kopfschmerzen Tachykardie Hypotension Quaddelbildung/ Rötungsreaktion
Antagonisten:	Relaxation der glatten Muskulatur ↓ Juckreiz ↓ Quaddel- bildung	↓ Rötungs- reaktion ↓ Magensaft- sekretion ↓ Pepsin- sekretion	Vasokonstriktion ↓ Quaddelbildung/ Rötungsreaktion

automatisierte fluorometrische Bestimmungsmethode nach SIRAGANIAN (1976) durchgesetzt. Mit dieser Methode kann die biologische Aktivität von Allergenextrakten quantitativ untersucht und verglichen werden. Dieses Verfahren hat sich als besonders wertvoll bei der Allergenextrakt-Standardisierung erwiesen (FISCHER und SCHMUTZLER, 1980).

Besonders gut untersucht ist die Histaminfreisetzung aus Zellen des peripheren Blutes (LICHTENSTEIN und OSLER, 1964; LICHTENSTEIN und DE BERNARDO, 1971). Nach WAHN (1980) muß die Suspension bis zur Verwendung der Zellen bei 4° C aufbewahrt werden. Die Reaktion mit Allergenen sollte am selben Tag erfolgen.

Während bei der Anaphylaxie von CODE und HISTLER (1939) kein Anstieg der Histaminkonzentration im Blut festgestellt wurde, zeigten EYRE und LEWIS (1973) und BURKA et al. (1976), daß im anaphylaktischen Schock die Histaminkonzentration des Blutes signifikant zunimmt, wie übrigens auch diejenige von Kininen und Serotonin.

McFADDEN et al. (1980) stellten im arteriellen Plasma bei schwerem Asthma höhere Histaminkonzentrationen im Vergleich zu denen bei leichter Obstruktion fest.

GERBER et al. (1982) bestimmten die Histaminfreisetzung

aus peripheren Leukozyten des Pferdes durch Pilzallergene (*Aspergillus* sp., *Candida* sp., *Verticillium* sp. etc.). Die Autoren stellten fest, daß die Mittelwerte der Anzahl Basophiler pro Mikroliter Vollblut zwischen gesunden und kranken (= allergische Pneumopathie) Pferden nicht signifikant differierten. Jedoch zeigte sich eine direkte Korrelation zwischen der Anzahl Basophiler und dem Histamingehalt je Milliliter Zellsuspension, die bei allergischen Pferden stärker ausgeprägt war.

Nach diesen Autoren ist der Histamingehalt der einzelnen Basophilen bei gesunden und kranken Pferden nicht unterschiedlich hoch. Dagegen kann aus Leukozyten kranker Pferde mit niedrigen Antigenkonzentrationen mehr Histamin freigesetzt werden als aus denen gesunder Pferde.

Nach ULMER und ZIMMERMANN (1983) enthält das Sputum von Menschen mit obstruktiven Atemwegserkrankungen z.T. erhebliche Histaminkonzentrationen.

Da Histamin im Blut sehr schnell metabolisiert wird, ist es sinnvoll, zu versuchen, Sputum für die Bestimmung der Histaminfreisetzung zu verwenden (BRYANT, 1979).

THOMAS und SIMMONS (1969) fanden, daß die Histaminkonzentration im Sputum bei Asthmatikern größer als bei Nichtasthmatikern ist.

Eine Zunahme der Histaminkonzentration im Sputum von Patienten mit Asthma bronchiale und chronischer Bronchitis wurde auch von TURNBULL et al. (1977) beobachtet. Nach BRYANT (1979) gab es dagegen keinen deutlichen Unterschied zwischen den Histaminkonzentrationen im Sputum bei Asthma bronchiale und bei chronischer Bronchitis. Allerdings war die Histaminkonzentration im Sputum bei Asthma bronchiale fünfmal höher während einer Exazerbation als während einer klinischen Remissionsphase. Im Sputum von Patienten mit chronischer Bronchitis fanden sich keine signifikanten Unterschiede in der Histaminkonzentration während der Exazerbation und der klinischen Besserung. Weiterhin scheint die Histaminkonzentration im Sputum von Patienten mit allergischem Asthma höher zu sein als bei Patienten mit "intrinsic Asthma" (BRYANT, 1979).

4. Stimulation von Mastzellen und basophilen Granulozyten durch Histamin-Liberatoren

Eine Vielzahl von immunologischen, pharmakologischen, bakteriellen und chemisch-toxischen Faktoren ist in der Lage, eine Mediatorfreisetzung zu induzieren und damit evtl. eine asthmatische Reaktion auszulösen. Allerdings

ist die Übertragung dieses allergischen Befundes auf die menschliche Lunge nur mit Vorbehalt möglich, da unterschiedliche Eigenschaften von Basophilen und Lungenmastzellen bedacht werden müssen (McGLASHAN et al., 1982).

Nach BIENENSTOCK et al. (1982) nehmen die Mastzellen von der Trachea (374 Zellen/mm^3) zur Lungenperipherie hin deutlich zu ($1000/\text{mm}^3$ in den terminalen Atemwegen). Wahrscheinlich sind jedoch die Mastzellen in bezug auf Morphologie und Funktion nicht einheitlich. In ihrer lokalen Zusammensetzung werden sie möglicherweise durch den Krankheitsprozeß so beeinflusst, daß verschiedene Populationen von Mastzellen und Basophilen angenommen werden müssen, die sich auch im Gehalt von Mediatoren unterscheiden (Tab. 2).

Tabelle 2: Vergleich von menschlichen Basophilen und Lungenmastzellen nach McGLASHAN et al. (1983)

Mediator	Basophile	Mastzellen
Histamin	1000	4000
SRS-A (Leukotrien D)	10	200
Prostaglandin D ₂	< 0.01	60
Thromboxan B ₂	< 0.01	5
PAF	±	1.6

Angaben in $\text{ng}/10^6$ Zellen.

4.1. Stimulation durch Anaphylatoxin C5a

Für die Allergologie ist in erster Linie die durch IgE-Antikörper vermittelte Mediatorfreisetzung von Interesse, wengleich auch die Komplementfragmente C3a und C5a neben einer Reihe nichtimmunologischer Effekte eine Freisetzung von Mediatoren bewirken können (HOOK et al., 1975). Diese Anaphylatoxine stammen aus der dritten und fünften Komponente des Komplementsystems. Die Aktivierung des Komplementsystems spielt bei den allergischen Reaktionen vom Typ II und III eine Rolle.

In Folge der Aktivierung werden die Anaphylatoxine C3a und C5a abgespalten. Diese beiden Peptide können die Phagozytose fördern, Bakterien und Viren lysieren, Histamin freisetzen und glatte Muskeln zur Kontraktion anregen (WELLS et al., 1981). Weiterhin steigern diese beiden Peptide die Permeabilität von Kapillaren und wirken als chemotaktische Faktoren für Leukozyten (COCHRANE und MÜLLER, 1968; BOKISCH et al., 1969; WARD und NEWMAN, 1969).

Die Speziesabhängigkeit von C5a-Peptid wurde von REGAL et al. (1983) diskutiert, wobei die Autoren fanden, daß C5a aus Meerschweinchen eine Histaminfreisetzung aus Meerschweinchenmastzellen, nicht aber aus Mastzellen von Maus, Hund oder Kaninchen induziert. Nach JÜRGENSEN et al. (1986) haben weder C3a noch C5a eine Wirkung auf

die Peritonealmastzellen der Maus. Außerdem fanden BEHRENDT et al. (1978), daß nur C5a die Adenoidalmastzellen des Menschen degranuliert.

Der Mechanismus der Histaminfreisetzung durch Anaphylatoxine ist deutlich verschieden von dem IgE-bedingten, es besteht keine Kreuzreaktion, und die Freisetzung verläuft deutlich schneller (HOOK et al., 1975; RING, 1984).

Erniedrigte Histamin-Freisetzungsraten wurden von FINDLAY und LICHTENSTEIN (1980) bei Atopikern nach Stimulation von peripheren Leukozyten mit den Anaphylatoxinen C3a und C5a beobachtet.

4.2. Stimulation durch Kalzium-Ionophor

Die Antigen-Antikörperreaktion auf der Oberfläche der Mastzellen und Basophilen führt zu einem Kalziumioneneinstrom ins Zytoplasma (BACH und BRASHIER, 1974). Ohne Kalziumionen im Medium erfolgt keine Freisetzung von Mediatoren (WAHN und SIRAGANIAN, 1980).

Nach FOREMAN et al. (1975, 1977) verhindert cAMP die Mediatorfreisetzung aus Mastzellen, indem es den Einstrom von extrazellulärem Kalzium in die Zellen blockiert. Auch PEARCE (1984) vertritt die Ansicht, daß antiallergische Wirkstoffe (Doxantrazol, Theophyllin, cAMP) möglicherweise dadurch die anaphylaktische Histaminfreisetzung

hemmen, daß sie die Ligand-bedingte Kalziumbewegung aus der extrazellulären Umgebung in das Zytoplasma verhindern.

Nach RASMUSSEN (1970) und BERRIDGE (1975) spielen Kalziumionen eine entscheidende Rolle bei Sekretionsprozessen. Das Kation soll das Bindeglied zwischen dem Stimulus aus der Plasmamembran und der nachfolgenden zellulären Antwort sein. Um diese Funktion zu beschreiben, wurde der Terminus "Stimulus-Sekretions-Koppelung" geschaffen. Pharmakologische und immunologische Stimuli, die eine Histaminfreisetzung auslösen können, sollen trotz ihrer Vielfalt gleiche biochemische Prozesse aktivieren. Die Freisetzung wird durch eine Erhöhung des Gehalts an ionisiertem Kalzium ausgelöst (KAZIMIERCZAK und DIAMANT, 1978).

ENNIS et al. (1980) und WHITE und PEARCE (1981) sind der Ansicht, daß das locker an die Zellmembran gebundene Kalziumion gebraucht wird, um eine optimale Histaminfreisetzung durch Antigen, Concanavalin (pflanzliches Stimulans), basische Agentien oder Ionophor zu erzielen. Dieser Kalziumpool tritt rasch in ein Gleichgewicht mit der extrazellulären Ca-Lösung. Dies stellt vermutlich die erste Stufe des Einstroms des Kations aus der extrazellulären Umgebung dar. Es kann möglicherweise ins zelluläre Zytosol durch entsprechende Kanäle einwandern und so die Sekretionsreaktion fördern.

Eine Histaminreaktion kann auch durch die Mobilisierung von fest kompartimentierten zellulären Kalzium-Depots erfolgen. So verursachen bestimmte sekretionsinduzierende Mittel eine signifikante Histaminfreisetzung bei Fehlen extrazellulären Kalziums (COCHRANE und DOUGLAS, 1974; ATKINSON et al., 1979; ENNIS et al., 1980). Allerdings wird die Kalzium-Bindung an die Mastzellmembranoberfläche durch Lanthan und andere Lanthanid-Ionen kompetitiv gehemmt. Ebenfalls wird die in Abwesenheit von extrazellulärem Kalzium induzierte Freisetzung durch Lanthanid-Ionen abgeblockt (PEARCE und WHITE, 1981).

Das Antibiotikum A 23187 hat die Eigenschaft eines Kalzium-Ionophors, d.h. es fördert den Kalziumeinstrom in die Zellen. So bewirken Kalzium-Ionophore pharmakologisch eine Mediatorfreisetzung (RING, 1984). Die Freisetzungreaktion verläuft allerdings deutlich langsamer als die durch Antigen oder Komplement induzierte Reaktion (LICHTENSTEIN, 1975).

Die Kalzium-Ionophor-induzierte Histaminfreisetzung von Patienten mit "intrinsic" Asthma ist nach FINDLAY und LICHTENSTEIN (1978) sehr viel niedriger als die von gesunden Personen. Dagegen wurden von RING (1984) bei Patienten mit "extrinsic" Asthma höhere Histaminfreisetzungsraten als bei Gesunden beobachtet, wobei der Unterschied wegen der insgesamt kleinen Anzahl von Patienten statistisch nicht signifikant war.

Nach LICHTENSTEIN und OSLER (1964) ähnelt der Freisetzungsprozeß von Histamin durch Stimulation mit Kalzium-Ionophor insoweit dem Prozeß durch Stimulation mit Antigenen, daß in beiden Fällen keine Zellzerstörung stattfindet.

4.3. Stimulation durch Allergen: Lieschgras

Vier Hauptallergene werden aus Lieschgras (Phleum pratense) isoliert (LOWENSTEIN, 1978). Zwei davon, nämlich Lieschgras N und Lieschgras O, wurden standardisiert. Diese weisen 90 % der allergenen Aktivität auf, wenn sie mit den Extrakten aus der Stammlösung des Lieschgrases verglichen werden.

Biologische Teste einschließlich Hauttest, nasalem und bronchialem Provokationstest sowie Radioallergosorbanttest (RAST) zeigten, daß mit Hilfe dieser reinen, stabilen und gut standardisierten Allergene deutlich zwischen Lieschgras-empfindlichen und -unempfindlichen Menschen unterschieden werden kann (GRIMMER et al., 1977).

Nach LOWENSTEIN (1978) sind reine oder isolierte Allergene aus der Stammlösung von Lieschgras optimal für die Diagnose und die Therapie der Lieschgras-empfindlichen

Menschen. Außerdem weisen Menschen, die gegenüber Lieschgras empfindlich sind, eine Empfindlichkeit gegenüber über fast allen anderen Gräsern auf.

EYRE (1972 a) fand bei Pferden keinen signifikanten Unterschied in den Hauttestreaktionen gegen Lieschgras zwischen gesunden Pferden und Pferden mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung.

4.4. Stimulation durch Allergen: Hausstaubmilbe (Dermatophagoides pteronyssinus)

Hausstaub wurde als Auslöser von Asthma bronchiale schon von KERN (1921) und COOKE (1922) genannt.

D. pteronyssinus wurde von VOORHORST et al. (1964) als Erzeuger des Hausstauballergens beschrieben. Das Hauptallergen befindet sich in den Faeces der Milben. Obwohl die Milben selbst nur zwei bis vier Monate alt werden, ist durch ihren im Hausstaub persistierenden Kot die Gefahr einer andauernden Allergenexposition und Asthmasymptomatik gegeben.

Nach MAUNSELL et al. (1968) und PEPYS et al. (1968) spielt die Überempfindlichkeit gegenüber der Hausstaubmilbe *D. pteronyssinus* eine große Rolle beim Asthma bronchiale bei Kindern und Erwachsenen.

Die Vermehrung der Hausstaubmilben wird begünstigt durch einen relativ hohen Feuchtigkeitsgehalt der Luft. Während der Herbstmonate und in feuchten Gebieten treten diese Milben deshalb besonders häufig auf (MUMCUOGLU, 1977).

Nach BISCHOFF et al. (1986) haben die Milben als Allergenquelle für das Fortschreiten der Asthmakrankheit eine größere Bedeutung, als die nur saisonal gegebene Exposition gegenüber Pollen von Bäumen, Gräsern oder Kräutern.

Die meisten Hautreaktionen gegen Hausstaubmilben scheinen Typ-I-Reaktionen zu sein, wobei IgE-Antikörper für die Allergie verantwortlich sind (HOLFORD-STREVENS et al., 1970).

STENIUS und WIDE (1969) konnten eine Korrelation zwischen IgE und Krankheitsintensität feststellen.

Die Antigenität der Milben im Heustaub unterscheidet sich deutlich von derjenigen der Milben im Hausstaub. Patienten mit Heuallergie weisen positive Hautreaktionen gegen Vorratsmilben, z.B. *Glycyphagus destructor* auf, einer im Heu zahlreich auftretenden Milbe, während dieselben Patienten gegen *Dermatophagoides farinae* keine Reaktion zeigen (VOORHORST und SPIEKMA, 1969). Die Autoren fanden, daß die Milben des Heustaubes sich bei Feuchtigkeit und Wärme am besten entwickeln und vermehren. Deshalb befinden sich mehr Milben in schimmeligem als in trockenem Heu.

Nach LOWELL (1964), EYRE (1972 b), SCHATZMANN und GERBER (1972) spielt Heustaub eine entscheidende Rolle bei der Entstehung der allergischen Pneumopathie des Pferdes. Allerdings wurde festgestellt, daß auch gesunde Pferde positive Hautreaktionen gegen inhalierbare Allergene aufweisen. Deshalb ist die Interpretation von Hauttesten beim Pferd nicht zuverlässig möglich (SCHATZMANN und GERBER, 1972). Tatsache ist, daß durch die Elimination potentieller Allergene, insbesondere von Heustaub, der Zustand von Pferden mit chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen allergischer Genese in den meisten Fällen gebessert oder geheilt werden kann.

HOCKENJOS et al. (1981) bestreiten, daß die Heumilbe für die chronische Pneumopathie des Pferdes eine ätiologische Rolle spiele. Der Unterschied in den Hauttestreaktionen mit Milbenextrakten zwischen gesunden und kranken Pferden wurde von den Autoren als nicht signifikant betrachtet. Dagegen wurde ein signifikanter Unterschied in den Hauttestreaktionen durch Heustaub und verschiedene Schimmelpilze zwischen gesunden und kranken Pferden von HALLIWELL et al. (1979) beobachtet. Die Hauttestreaktionen vom Typ I sowie vom Typ III können nach diesen Autoren von der verwendeten Schimmelpilzart abhängig sein.

EYRE (1972 b) konnte in seinem Material keine Korrelation zwischen Pilzkontamination und der Häufigkeit von Lungenemphysemen feststellen. Die positiven Hauttestreaktionen wurden von ihm als nicht aussagekräftig betrachtet. Nur eines von elf Pferden mit Lungenemphysem wies eine erhöhte Histaminkonzentration im Blut auf.

C. EIGENE UNTERSUCHUNGEN: Material und Methoden

1. Patientengut

In die Untersuchung wurden von November 1985 bis November 1987 insgesamt 93 Pferde im Alter von 4 bis 25 Jahren einbezogen.

Es handelte sich um 67 Warmblutpferde, 12 Traber, neun Vollblüter und fünf Kaltblutpferde mit folgender Geschlechtsverteilung: 45 Wallache, 41 Stuten und sieben Hengste.

73 Pferde waren aufgrund von Atemwegserkrankungen in die I. Medizinische Tierklinik der LMU eingewiesen worden. Die Kontrollgruppe bestand aus 20 Pferden, die wegen Lahmheit oder wegen geringfügiger Verletzungen bei Fehlen respiratorischer Symptome in der Chirurgischen Tierklinik der LMU in Behandlung waren.

1.1. Klinische Untersuchung

Bei allen Patienten mit Symptomen der Atemwege wurde eine klinische Untersuchung nach der in der Medizinischen Tierklinik üblichen Methode durchgeführt. Sie umfaßte nach der Aufnahme des Vorberichtes die klassischen Untersuchungsmethoden wie Adspektion (Bestimmung von Atemfrequenz, -typ und -qualität, Beurteilung der Anzeichen einer Ruhedyspnoe, Beurteilung des

Nasenausflusses und der Schleimhäute), Auslösbarkeit des Hustens, Lungenperkussion und Lungenauskultation (in Ruhe und nach intervenöser Injektion eines Atemstimulans (Lobelin^R)).

Als weiterführende Untersuchungen folgten die Blutgasanalyse, die Anfertigung eines Differentialblutbildes, eine parasitologische Kotuntersuchung (Auswanderungsmethode) und die Tracheobronchoskopie mit

Tracheobronchialsekretzytologie. Für eine Bestätigung der Gruppeneinteilung (siehe 1.9) erfolgte eine Bestimmung der Histaminfreisetzung aus peripheren Leukozyten und aus Tracheobronchialsekret (TBS).

Die Kontrollpferde wurden nur für die Bestimmung der Histaminfreisetzung eingesetzt. Aus dem mit respiratorischen Symptomen belasteten Krankengut wurden 42 Pferde zur Bestimmung der Histaminfreisetzung herangezogen.

1.2. Blutgasanalyse

Für die Bestimmung der arteriellen Sauerstoff- und Kohlendioxidpartialdrücke stand ein Blutgasanalysator (Fa. Corning ILS 1302 PH/blood gas analyzer) zur Verfügung.

Für die Beschickung des Gerätes passende Kapillaren wurden nach Punktion der rechten A. carotis im ventralen Halsabschnitt gefüllt (REINHARDT und HURTIIENNE, 1972).

Die Gaspartialdrücke jeder Blutgasbestimmung wurde als Mittelwert aus drei Einzelanalysen ermittelt.

1.3. Anfertigung eines Differentialblutbildes

Die relative Anzahl von eosinophilen und basophilen Granulozyten wurde bei der Differenzierung der Leukozyten im Blutaussstrich gezählt.

1.4. Parasitologische Kotuntersuchung

Um Lungenwurminfestationen auszuschließen wurde der Kot nach dem Auswanderverfahren (nach BAERMANN-WETZEL) auf das Vorhandensein von Dictyocaulus-arnfieldi-Larven geprüft.

1.5. Tracheobronchoskopische Untersuchung

Die Tracheobronchoskopie erfolgte mit einem flexiblen Endoskop (Fa. Fujinon, Fiberskop, Länge 170 cm, Durchmesser 13 mm). Die Beurteilung bei der tracheobronchoskopischen Untersuchung umfaßte die pathologischen Veränderungen der Tracheobronchialschleimhaut (Farbe der Schleimhaut, Vorhandensein von fibrolymphatischen Hyperplasien, die Breite des Septums der Bifurcatio tracheae sowie das Vorhandensein von "air trapping" und die

Eigenschaft des Tracheobronchialsekretes (Farbe, Menge Viskosität und Struktur).

1.6. Sekretentnahme und Sekretaufbereitung

Die Tracheobronchialsekrete (TBS) wurden nach der von FISCHER (1980) beschriebenen Methode gewonnen.

Die Sekretentnahme ist unter endoskopischer Kontrolle mit Hilfe eines Kunststoffkatheters (Fa. Hauptner, Durchmesser 2.5 mm) durchgeführt worden. Die Aspiration des Sekretes (benötigte Menge 3-4 ml) erfolgte mittels einer sterilen Spritze, die durch einen Adapter mit dem im Arbeitskanal des Fiberskops eingeführten Katheter verbunden war. Bei zu hoher Viskosität des Sekretes mußte dieses mit steriler, physiologischer Kochsalzlösung verdünnt werden. Unmittelbar nach der Entnahme wurde das Sekret in das Labor zur Untersuchung gebracht, um eine Zytolyse zu vermeiden.

Das gewonnene Sekret wurde in zwei Probenröhrchen verteilt. Dabei wurde ein Röhrchen für die zytologische Untersuchung und das zweite Röhrchen mit etwa 2 ml Sekret für die Bestimmung der Histaminfreisetzung verwendet. Das TBS für die Zytologie wurde anschließend bei 75 g acht Minuten zentrifugiert. Die Anfertigung der Sekretausstriche erfolgte aus dem Bodensatz. Dieser wurde mit Hilfe einer abgeflamten Drahtöse entnommen und auf

einen normalen und auf einen Rasterobjektträger möglichst gleichmäßig und dünn aufgetragen. Dabei wurde nur im markierten Teil des Rasterobjektträgers ausgestrichen. Von jeder Probe wurden vier Ausstriche angefertigt (zwei Rasterobjektträger und zwei normale Objektträger). Die luftgetrockneten Ausstriche sind anschließend nach der von RAIDT (1980) beschriebenen Methode mit Hansel-farbstoff und nach PAPPENHEIM gefärbt worden.

1.7. Mikroskopische Untersuchung des gefärbten
Sekretausstrichs

Die gefärbten Ausstriche wurden wie bei RAIDT (1980) mikroskopisch bei 1000facher Vergrößerung mit dem Öl-immersionsobjektiv untersucht. Zur quantitativen Bestimmung von neutrophilen und eosinophilen Granulozyten, Mastzellen, Makrophagen, Riesenzellen und Curschmannschen Spiralen im Bronchialsekretausstrich wurde ein Rasterobjektträger verwendet (Labor Schubert, München) (Abb. 3).

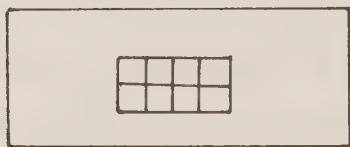


Abb. 3: Rasterobjektträger

Die acht Quadrate des Rasterfeldes wurden mäanderförmig durchsucht (Abb. 4). Dabei wurden sämtliche im Blickfeld erscheinenden eosinophilen Granulozyten, Mastzellen, Riesenzellen und Curschmannsche Spiralen gezählt.



Abb. 4: Schematische Darstellung der Untersuchungstechnik

Um eine Übersicht über die Anzahl neutrophiler Granulozyten zu erhalten, wurden 20 Gesichtsfelder aus 20 verschiedenen Rasterfeldern ausgezählt. Die Zellzählbefunde von eosinophilen Granulozyten, Mastzellen und neutrophilen Granulozyten wurden dann tabellarisch nach der Methode von RAIDT (1980) geordnet (Abb. 5 und 6).

Art u. Anzahl der Zellen	ggr. +	mgr. ++	hgr. +++	höchstgr. ++++
Eosinophilen	1 - 80	81 - 160	161 - 400	> 400
Mastzellen	1 - 40	41 - 80	81 - 200	> 200

Abb. 5: Klassifizierung der Eosinophilen und Mastzellen nach RAIDT (1980)

Art u. Anzahl der Zellen	ggr. +	mgr. ++	hgr. +++	höchstgr. ++++
Neutrophilen	1 - 20	21 - 40	41 - 60	> 60

Abb. 6: Klassifizierung der Neutrophilen
nach RAIDT (1980)

1.8. Numerische Auszählung der neutrophilen Granulozyten und Makrophagen

Es wurden nur Neutrophile mit Degenerationerscheinungen, Kernpyknose und/oder Hypersegmentation als Indikatoren für die Chronizität gezählt, da nicht-degenerierte neutrophile Granulozyten, die im Trachealsekret Vorkommen, keinen Hinweis für die Dauer der Erkrankung geben.

Bei der Auszählung von Makrophagen wurde besonders auf die Unterscheidung von nicht differenzierten Makrophagen (Typ A u. B) und schaumigen Makrophagen (Typ C) geachtet. Die Zellen wurden in fünf verschiedenen Quadranten (Abb. 7) gezählt.



Abb. 7: Auszählung der Neutrophilen
und Makrophagen

Da von jeder Sekretprobe zwei Rasterobjektträger angefertigt wurden, konnte bei jeder Zählung die Position des fünften Quadrates gewechselt werden.

Die Gesamtzahl der Zellen in den acht Quadraten des Rasterobjektträgers wurde durch Multiplikation der Mittelwerte, die bei der Auszählung der verschiedenen fünf Quadrate gewonnen wurden, mit acht errechnet.

1.9. Gruppeneinteilung der getesteten Pferde

In die Untersuchungen wurden nur Pferde einbezogen, die in den letzten 48 Stunden nicht vorbehandelt und in den vorangegangenen zwei Wochen nicht geimpft worden waren. Um eine Gruppeneinteilung vornehmen zu können, wurden folgende klinische und labordiagnostische Parameter ausgewertet:

- anamnestische Angaben (Leistungsabfall, Staubexposition bei Fütterung und Haltung)
- klinische Befunde (Vorliegen einer Ruhedyspnoe, pathologische Geräusche bei der Auskultation, perkutorisch feststellbare Lungenerweiterung)
- tracheobronchoskopische Befunde bezüglich folgender Eigenschaften des TBS: Farbe, Menge, Viskosität, Struktur
- zytologische Befunde des TBS
- Analyse der arteriellen Partialdrucke von Sauerstoff (PaO_2) und Kohlendioxid (PaCO_2)

Aufgrund der unterschiedlichen Befunde bei der tracheobronchoskopischen und besonders der zytologischen Untersuchung des TBS sowie der Blutgasanalyse wurden die Pferde in folgende Diagnosegruppen eingeteilt:

Gruppe A: allergieverdächtig (n = 34),

A1: latente bis geringgradige COPD (n = 19)

A2: mittel- bis hochgradige COPD (n = 15)

Gruppe B: nichtallergieverdächtig (n = 39)

B1: latente bis geringgradige COPD (n = 24)

B2: mittel- bis hochgradige COPD (n = 15)

Gruppe C: Kontrollpferde ohne respiratorische

Symptomatik (n = 20)

Als entscheidendes Kriterium für die Feststellung eines "Allergieverdachts" wurde der Nachweis von Mastzellen zusammen mit einer deutlichen Vermehrung von eosinophilen Granulozyten im gefärbten TBS-Ausstrich angesehen.

Als "nichtallergieverdächtig" wurden Pferde bezeichnet, bei denen im Sekretausstrich nur vereinzelt eosinophile Granulozyten, jedoch keine Mastzellen gefunden wurden.

1.10. Bestimmung der Histaminfreisetzung aus peripheren Leukozyten

Blutabnahme: In einer sterilen Einmalspritze wurde 2 ml Heparinlösung (10000 I.E. Heparin) mit Venenblut im Verhältnis 1:9 zur Antikoagulation gemischt. Anschließend wurden 5 ml Makrodexlösung 6 % (steigert die Senkungsgeschwindigkeit der Erythrozyten) dazu aufgezo-

Aufbereitung des Blutes: Die Spritze mit dem heparinierten Blut wurde zur spontanen Sedimentation bei Raumtemperatur für 30 Minuten senkrecht aufgestellt. Das Plasma wurde in ein Plastikröhrchen abgespritzt, 10 Minuten bei 30 g und 4° C zentrifugiert und anschließend der Überstand dekantiert.

Der Bodensatz wurde zur Hämolyse mit 5 ml Aqua. dest. 15 Sekunden inkubiert, die Reaktion daraufhin mit 5 ml 1.8 %iger NaCl-Lösung gestoppt und die erhaltene Suspension 10 Minuten bei 22 g und 4 ° C zentrifugiert. Der Überstand wurde erneut dekantiert.

Waschvorgänge: Der Bodensatz wurde mit 15 ml TCM-Puffer, (pH 7.4) -entspricht dem Volumen des gewonnenen Plasmas- 10 Minuten bei 22 g und 4° C zentrifugiert, der Überstand wiederum dekantiert. Dieser Waschvorgang mit dem Puffer wurde zweimal wiederholt.

Vorbereitung der Zellsuspension: Der Bodensatz wurde zunächst mit 10 ml TCM-Puffer aufgeschwemmt. In dieser

Zellsuspension wurden die Leukozyten in der NEUBAUER-Zählkammer gezählt (Auszählung von vier Großquadraten). Für die Bestimmung der Histaminfreisetzung wurden 0.5 ml dieser Zellsuspension verwendet.

Stimulation von peripheren Leukozyten: Dabei wurden 0.5 ml der peripheren Leukozytensuspension mit 0.1 ml verschiedener Stimuli (menschliches C5a-Anaphylatoxin, Kalzium-Ionophor, Lieschgras, Hausstaubmilbe) in unterschiedlichen Konzentrationen (Tab. 13) inkubiert. Für die Leerwerte wurden 0.1 ml TCM-Puffer und für die Totalwerte 0.1 ml 70 %iger Perchlorsäure verwendet. Gleich nach der Stimulation erfolgte eine 45 minütige Inkubation im Wasserbad bei 37° C unter leichtem Schütteln. Dann wurden die Röhrchen 10 Minuten bei 30 g und 4° C zentrifugiert. Der Überstand wurde dekantiert und für die Probe und Leerwerte mit 0.5 ml 2 %iger Perchlorsäure versetzt (für die Totalwerte wurden 1.0 ml 2 %ige Perchlorsäure verwendet). Die freigesetzte Menge des Histamins aus peripheren Leukozyten konnte in Nanogramm aus den vom Autoanalyser (Fluoreszenzmessung) erstellten Kurven errechnet werden. Diese Menge wurde dann in Prozent wie angegeben ausgedruckt:

$$\text{Histamin-} \\ \text{freisetzung \%} = \frac{\text{ng freigesetztes Histamin} - \text{Leerwert}}{\text{ng totales Histamin} - \text{Leerwert}} \times 100$$

1.11. Bestimmung der Histaminfreisetzung aus dem Tracheobronchialsekret

Aufbereitung des Sekretes: Ein Teil (ca. 2 ml) des Sekretes wurde unmittelbar nach der Entnahme acht Minuten bei 75 g und 4° C zum Zwecke der Entfernung von Luftblasen, die bei der Absaugung entstanden, zentrifugiert.

Waschung des Sekretes: Der Bodensatz wurde mit 9 ml TCM-Puffer (pH 7.4) versetzt und 20 Sekunden mit einem Schüttelgerät (Vortex Genie, Bender und Hobein AG, Zürich) geschüttelt. Das so homogenisierte Sekret wurde 10 Minuten bei 50 g und 4° C zentrifugiert und der Überstand dekantiert. Dieser Waschvorgang mußte, um ein reines Sekret zu erhalten, zweimal wiederholt werden.

Vorbereitung der Zellsuspension: Ein Milliliter des Bodensatzes wurde mit 9 ml TCM-Puffer versetzt und 20 Sekunden geschüttelt. Im homogenisierten Sekret wurde die Auszählung der Mastzellen ebenfalls mit Hilfe der NEUBAUER-Zählkammer vorgenommen.

Für die Bestimmung der Histaminfreisetzung aus dem Sekret kamen wie beim Blut 0.5 ml dieser Zellsuspension zur Anwendung.

Stimulation von Atemwegsmastzellen: Die Zellsuspension wurde mit 0.1 ml verschiedener Stimuli in verschiedenen Konzentrationen (Tab. 15) im Wasserbad bei 37° C für

45 Minuten unter leichtem Schütteln inkubiert.

Die Herstellung von Leerwert, Probe und Totalwert erfolgte beim Sekret wie die Angaben der freigesetzten Histaminmenge in Prozent nach der bereits vorher bei der Histaminfreisetzung aus peripheren Leukozyten beschriebenen Methode.

1.12. Reagentien und Material zur Histaminfreisetzung

- Macrodex 6 %

6 %iges Dextran 60 in physiologischer Kochsalzlösung (Knoll, Ludwigshafen)
- TCM-Puffer

TCM steht für Tris, Ca und Mg. Für eine 1:1-Verdünnung benötigt man:
Tris (3g), NaCl (7g), KCl (0.3g), $MgCl_2 \times 6 H_2O$ (0.2g), $CaCl_2 \times 2 H_2O$ (0,147g) in Aqua dest.
Die Lösung wird anschließend bei Zimmertemperatur auf pH 7.4 titriert.
- Perchlorsäure

-70 %ig zur Herstellung des Gesamt-Histamins (Totalwert)
- 2 %ig zum Enteiweißen der Proben vor der Histaminbestimmung.
(Merck, Darmstadt).
- Anaphylatoxin C5a

Wird aus menschlichem Serum hergestellt (1:1) und mit TCM-Puffer im Verhältnis 1:1, 1:10 und 1:1000 verdünnt.
- Ca-Ionophor
A 23187

Zuerst wurde eine Lösung von 1 mg/ml in 1 % Methanol hergestellt, wovon Verdünnungen mit TCM-Puffer von 1:1000, 1:10000 und 1:100000 hergestellt wurden.
Aufbewahrung bei - 20°C.
(Bencard, Neuss)
- Allergen: Lieschgras

100000 B.U./ml (= 1 : 1), wovon Verdünnungen mit TCM-Puffer von 1:10, 1:100 und 1:1000 verwendet wurden.
(Pharmacia, Uppsala)

- Allergen: 1.2 % (2801) x 1869/B
 Hausstaubmilbe Nr. 9392/30 (1A), wovon
 (D. pteronyssinus) Verdünnungen mit TCM-Puffer
 von 1:10, 1:100 und 1:1000
 verwendet wurden.
 (Bencard, Neuss)
- Zentrifugenröhrchen Zum Zentrifugieren der Zell-
 aus Polystrol suspension.
 Innendurchmesser 1.5 cm
 (Greiner, München)
- Aqua destillata Zur osmotischen Stimulation.
- Pasteur-Plastik- - Zur vorsichtigen Suspen-
 Pipetten dierung der Zellen während
 des Aufschwemmens
 - Für die mechanische
 Stimulation.
 Länge 15.2 cm
 Innendurchmesser der Spitze ca
 1.5 mm
- Vortex-Genie- Zur mechanischen Stimulation
 Schüttler wurde die maximale Stärke
 (Stärke 10) für 1 min. ange-
 wendet.
 (Bender und Hobein AG, Zürich)
- Autoanalyzer (Technicon, Fluoronephlometer,
 Bad Vilbel)

1.13. Statistische Auswertung

Zum Vergleich und zur Prüfung der Meßergebnisse wurden folgende statistische Verfahren angewendet:

1. MULTIPLE-RANGE-TEST

2. LETHAL-SIGNIFICANT-DIFFERENCE (LSD)-TEST

Die Meßergebnisse wurden in Reihen geordnet.

Die Unterschiede sind zwischen und innerhalb der Gruppen berechnet worden.

Die Meßwerte wurden mit den Mittelwerten verglichen.

Für den LSD-Test gilt eine Wahrscheinlichkeit von 95 % ($p = 0.05$). Außerdem wurden bei allen Beobachtungen folgende Berechnungen angestellt:

-Mittelwert: $\bar{X}$

-Standardabweichung: $\pm S$

-Minimum und Maximum

D. Ergebnisse

1. Klinische und labordiagnostische Befunde

1.1. Klinische Befunde

Von 73 lungenkranken Pferden konnten 34 Pferde (46 %) durch zytologische Befunde als allergieverdächtig (= Gruppe A) eingestuft werden. In dieser Gruppe waren 18 Stuten (52.9 %), 13 Wallache (38.2 %) und drei Hengste (8.8 %) mit folgender Altersverteilung:

In der Altersgruppe zwischen 4 und 8 Jahren kamen 12 Pferde, in der Gruppe zwischen 9 und 16 Jahren kamen 20 Pferde und in der dritten Gruppe zwischen 17 und 25 Jahren nur zwei Pferde zur Untersuchung (Tab. 3).

Nach den anamnestischen Angaben hatten 16 Pferde der Gruppe A hochgradige Staubexposition. 14 Pferde in Untergruppe A1 (n = 19) und alle Pferde in Untergruppe A2 zeigten pathologische Perkussions- und Auskultationsbefunde. 10 Pferde in Untergruppe A2 (n = 15) hatten zudem eine höhergradige Ruhedyspnoe. In A1 war dagegen bei keinem Pferd in Ruhe eine Dyspnoe festgestellt worden.

Von den Pferden in Gruppe B (n = 39) sind 15 Stuten (38.5 %), 20 Wallache (51.3 %) und vier Hengste (10.2 %) mit folgender Altersverteilung aufgeführt:
 14 Pferde (35.9 %) in der Altersgruppe zwischen 4 und 8 Jahren, 22 Pferde (56.4 %) in der zweiten Gruppe zwischen 9 und 16 Jahren und drei Pferde (7.7 %) in der Gruppe zwischen 17 und 25 Jahren (Tab. 3).

Tabelle 3: Alters- und Geschlechtsverteilung bei Pferden mit COPD

Gruppe	Geschlecht			Alter (J)		
	S	W	H	4-8	9-16	17- 25
A (n = 34)	18	13	3	12	20	2
B (n = 39)	15	20	4	14	22	3

A = allergieverdächtige Pferde

B = nichtallergieverdächtige Pferde

S = Stute

W = Wallach

H = Hengst

Laut Anamnese litten 10 Pferde der Gruppe B an hochgradiger Staubexposition. 18 Pferde in Untergruppe B1 ($n = 24$) und alle Pferde in B2 zeigten pathologische Perkussions- und Auskultationsbefunde. Eine höhergradige Ruhedyspnoe wurde bei 12 Patienten in B2 und bei keinem Pferd in B1 beobachtet.

1.2. Blutgasanalyse

Die Befunde der Blutgasanalysen wiesen in den beiden Untergruppen A1 u. A2 sowie B1 u. B2 einen signifikanten Unterschied beim PaO_2 , nicht aber beim PaCO_2 und pH ($P = 0.05$) auf.

Außerdem war beim PaO_2 ein signifikanter Unterschied zwischen der Untergruppe A2 (70.6 ± 2.3 mm Hg) und der Untergruppe B2 (77.8 ± 2.2 mm Hg) gegeben. Zwei Pferde in A2 und fünf Pferde in B2 hatten lediglich geringgradig verminderte PaO_2 -Werte zwischen 86 und 92 mm Hg. Der Unterschied im PaO_2 zwischen der Untergruppe A1 (86.5 ± 1.6 mm Hg) und der Untergruppe B1 (86.0 ± 1.6 mm Hg) war nicht signifikant. Erniedrigte PaO_2 -Werte zwischen 67 und 80 mm Hg wurden bei drei Pferden in A1 und bei sechs Pferden in B1 gefunden.

Kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen ergab sich beim PaCO_2 und pH (Tab. 4 u. Abb. 8).

Tabelle 4: Arterielle Blutgasanalyse
bei Pferden mit COPD
($\bar{X} \pm S$)

Gruppe	PaO ₂ mm Hg	PaCO ₂ mm Hg	pH
A1 (n = 19)	86.5 ± 1.6	43.5 ± 0.6	7.39 ± 0.01
A2 (n = 15)	70.6 ± 2.3	44.1 ± 0.9	7.39 ± 0.01
B1 (n = 24)	86.0 ± 1.6	41.7 ± 0.4	7.39 ± 0.01
B2 (n = 15)	77.8 ± 2.2	41.9 ± 0.8	7.39 ± 0.01

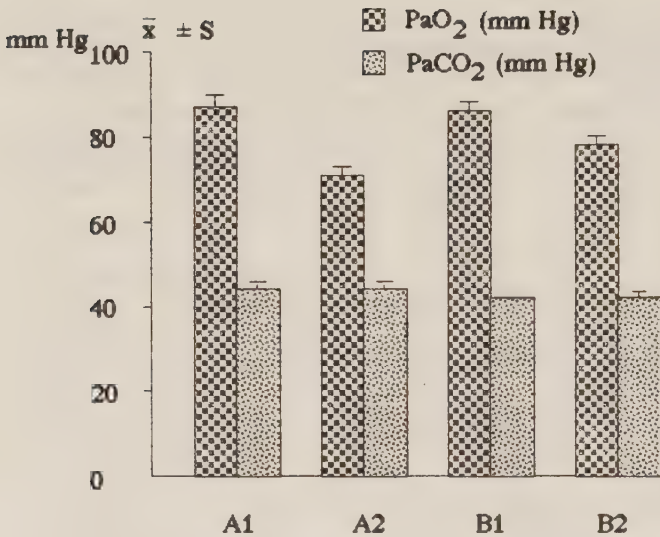


Abb. 8: Mittelwerte der O₂- und CO₂-Partialdrücke

im arteriellen Blut bei Pferden mit COPD

- A1: latente bis geringgradige, allergieverdächtige COPD
 A2: mittel- bis hochgradige, allergieverdächtige COPD
 B1: latente bis geringgradige, nichtallergieverdächtige COPD
 B2: mittel- bis hochgradige, nichtallergieverdächtige COPD

Anmerkung: In den Abb. 8 und 11 bis 19 sind die Mittelwerte und die einfache, positive Standardabweichung angegeben.

1.3. Differentialblutbild

Der Unterschied zwischen allen Gruppen war weder bei eosinophilen noch bei basophilen Granulozyten signifikant (Tab. 5). Allergieverdächtige Pferde zeigten keine Eosinophilie im peripheren Blut.

Tabelle 5: Prozentuale Darstellung der eosinophilen und basophilen Granulozyten im Differentialblutbild von Pferden mit COPD ($\bar{x} \pm s$)

Gruppe	Eos. (%)	Bas. (%)
A (n = 34)	2.50 ± 0.3	0.71 ± 0.1
B (n = 39)	2.05 ± 0.2	0.31 ± 0.1

1.4. Kotuntersuchung

Die Untersuchung des Kotes nach dem Auswanderungsverfahen ergab bei allen getesteten Pferden negative Ergebnisse.

1.5. Tracheobronchoskopische Befunde

Bei der tracheobronchoskopischen Untersuchung der Pferde in Untergruppe A1 (n = 19) wurden bei 17 Pferden eine geringgradige und bei zwei Pferden eine mittelgradige Verbreiterung des Septums der Bifurcatio tracheae (Bronchialödem) beobachtet. Ein "air trapping" wurde nicht festgestellt. Die Tracheobronchialschleimhaut zeigte eine Rötung, aber in keinem Fall fibrolymphatische Hyperplasien. In dieser Untergruppe wurden geringgradige (n = 4) und mittelgradige (n = 15) Mengen von grauweißlichem, adhäsivem Sekret in Form von Plaques in der Trachea gefunden (Tab. 6).

In Untergruppe A2 (n = 15) wurden zwei Pferde mit hochgradigem, acht Pferde mit mittelgradigem und fünf Pferde mit geringgradigem Bronchialödem beobachtet. Fünf Pferde zeigten ein "air trapping". Die Tracheobronchialschleimhaut war in allen Fällen deutlich gerötet und verstärkt vaskularisiert. Es fanden sich keine fibrolymphatischen Hyperplasien. Im Lumen der Trachea befanden sich hochgradige (n = 10) und mittelgradige (n = 5) Mengen von grauem oder grauweißlichem zähem Sekret, welches ringförmig abgelagert war (Tab. 7).

Die tracheobronchoskopische Untersuchung der Pferde in Untergruppe B1 (n = 24) ergab in 20 Fällen eine geringgradige und in vier Fällen eine mittelgradige Verbreiterung des Septums der Bifurcatio tracheae. Ein "air trapping" und fibrolymphatische Hyperpasien wurden nicht festgestellt. Die Tracheobronchialschleimhaut zeigte eine Rötung. Die gering- (n = 18) bis mittelgradigen (n = 6) Mengen des gelbweißlichen, gering bis mäßig adhäsiven Sekretes waren in Form von Kügelchen in der Trachea abgelagert (Tab. 8).

In Untergruppe B2 (n = 15) wurde in einem Fall ein hochgradiges, in neun Fällen ein mittelgradiges und in fünf Fällen ein geringgradiges Bronchialödem beobachtet. Zu einem "air trappig" kam es bei sechs Pferden. Vier Pferde hatten fibrolymphatische Hyperplasien. Die Tracheobronchialschleimhaut zeigte starke Rötung sowie hochgradige Mengen von gelblichem oder gelbweißlichem, zähem Sekret, das sich in der Trachea in Form einer Sekretstraße befand (Tab. 9).

Tabelle 6: Tracheobronchoskopische Befunde bei Pferden mit COPD (Untergruppe A1)

Nr.	Farbe	Menge	Visk.	AF-TBS	Bö	b.a.t.	f.l.H
1	grauweißlich	+	+	Plaques	+	neg.	neg.
2	grauweißlich	+	++	Plaques	++	neg.	neg.
3	grauweißlich	+	+	Plaques	+	neg.	neg.
4	grauweißlich	++	++	Plaques	++	neg.	neg.
5	grauweißlich	+	++	Plaques	+	neg.	neg.
6	grau	++	++	Plaques	+	neg.	neg.
7	grauweißlich	+	+	Plaques	+	neg.	neg.
8	grauweißlich	+	++	Plaques	+	neg.	neg.
9	grau	++	++	Plaques	+	neg.	neg.
10	grauweißlich	++	++	Plaques	+	neg.	neg.
11	grauweißlich	+	+	Plaques	+	neg.	neg.
12	grauweißlich	+	++	Plaques	+	neg.	neg.
13	grauweißlich	++	++	Plaques	+	neg.	neg.
14	grauweißlich	+	++	Plaques	+	neg.	neg.
15	grauweißlich	+	++	Plaques	+	neg.	neg.
16	grauweißlich	+	++	Plaques	++	neg.	neg.
17	grauweißlich	+	++	Plaques	+	neg.	neg.
18	grauweißlich	+	++	Plaques	+	neg.	neg.
19	grauweißlich	+	++	Plaques	+	neg.	neg.

Zeichenerklärung: + = geringgradig
 ++ = mittelgradig
 +++ = hochgradig

Abkürzungen s. Liste Seite IV

Tabelle 7: Tracheobronchoskopische Befunde bei
Pferden mit COPD (Untergruppe A2)

No.	Farbe	Menge	Visk.	AF-TBS	Bö	b.a.t	f.l.H
1	grau	+++	+++	ringförmig	++	neg.	neg.
2	grau	+++	+++	ringförmig	+++	neg.	neg.
3	grau	+++	+++	ringförmig	++	neg.	neg.
4	grau	+++	++	ringförmig	++	pos.	neg.
5	grauweißlich	+++	+++	ringförmig	++	pos.	neg.
6	grauweißlich	+++	++	ringförmig	++	pos.	neg.
7	grauweißlich	+++	++	ringförmig	++	neg.	neg.
8	grauweißlich	+++	+++	ringförmig	++	neg.	neg.
9	grauweißlich	+++	+++	ringförmig	++	pos.	neg.
10	grauweißlich	+++	+++	ringförmig	++	pos.	neg.
11	grauweißlich	+++	++	ringförmig	++	neg.	neg.
12	grau	+++	+++	ringförmig	+	neg.	neg.
13	grau	+++	++	ringförmig	+	neg.	neg.
14	grauweißlich	+++	+++	ringförmig	+	neg.	neg.
15	grauweißlich	+++	+++	ringförmig	+	neg.	neg.

Zeichenerklärung: s. Tab. 6
Abkürzungen s. Liste Seite IV

Tabelle 8: Tracheobronchoskopische Befunde bei
Pferden mit COPD (Untergruppe B1)

Nr.	Farbe	Menge	Visk.	AF-TBS	Bö	b.a.t.	f.l.H
1	gelbweißlich	+	+	kugelig	+	neg.	neg.
2	gelbweißlich	+	+	kugelig	+	neg.	neg.
3	gelbweißlich	+	+	kugelig	+	neg.	neg.
4	gelbweißlich	++	++	kugelig	++	neg.	neg.
5	gelbweißlich	+	+	kugelig	+	neg.	neg.
6	gelbweißlich	+	+	kugelig	+	neg.	neg.
7	gelbweißlich	++	++	kugelig	+	neg.	neg.
8	gelbweißlich	+	+	kugelig	+	neg.	neg.
9	gelbweißlich	++	++	kugelig	++	neg.	neg.
10	gelbweißlich	+	+	kugelig	+	neg.	neg.
11	gelbweißlich	++	++	kugelig	++	neg.	neg.
12	gelbweißlich	+	+	kugelig	+	neg.	neg.
13	gelbweißlich	+	+	kugelig	+	neg.	neg.
14	gelbweißlich	++	+	kugelig	+	neg.	neg.
15	gelbweißlich	+	+	kugelig	+	neg.	neg.
16	gelbweißlich	+	+	kugelig	+	neg.	neg.
17	gelbweißlich	+	+	kugelig	+	neg.	neg.
18	gelbweißlich	+	+	kugelig	+	neg.	neg.
19	gelbweißlich	+	+	kugelig	+	neg.	neg.
20	gelbweißlich	+	+	kugelig	+	neg.	neg.
21	gelbweißlich	+	+	kugelig	+	neg.	neg.
22	gelbweißlich	+	+	kugelig	+	neg.	neg.
23	gelbweißlich	++	++	kugelig	++	neg.	neg.
24	gelbweißlich	+	+	kugelig	+	neg.	neg.

Zeichenerklärung: s. Tab. 6

Abkürzungen: s. Liste Seite IV

Tabelle 9: Tracheobronchoskopische Befunde bei
Pferden mit COPD (Untergruppe B2)

No.	Farbe	Menge	Visk.	AF-TBS	Bö	b.a.t.	f.l.H
1	gelbweißlich	+++	++	Sekretstraße	+	neg.	neg.
2	gelb	+++	++	Sekretstraße	++	neg.	neg.
3	gelb	+++	++	Sekretstraße	++	pos.	pos.
4	gelbweißlich	+++	++	Sekretstraße	++	neg.	neg.
5	gelbweißlich	+++	++	Sekretstraße	+	neg.	neg.
6	gelb	+++	++	Sekretstraße	++	pos.	neg.
7	gelbweißlich	+++	+++	Sekretstraße	++	neg.	neg.
8	gelb	+++	++	Sekretstraße	++	pos.	pos.
9	gelbweißlich	+++	++	Sekretstraße	++	neg.	neg.
10	gelbweißlich	+++	++	Sekretstraße	+	neg.	neg.
11	gelb	+++	++	Sekretstraße	++	pos.	pos.
12	gelbweißlich	+++	++	Sekretstraße	++	neg.	neg.
13	gelb	+++	+++	Sekretstraße	+++	pos.	pos.
14	gelb	+++	++	Sekretstraße	++	neg,	neg.
15	gelb	+++	++	Sekretstraße	+	pos.	neg.

Zeichenerklärung: s. Tab. 5

Abkürzungen: s. Liste Seite IV

1.6. Zytologische Befunde der gefärbten Sekretaustriebe

Bei der mikroskopischen Untersuchung der Sekretaustriebe der Untergruppen A1 und A2 fielen zahlreiche Eosinophile und Basophile in Blickfeld auf (vergl. Tab. 10). Zwischen beiden Gruppen zeigte sich ein signifikanter Unterschied bei Eosinophilen, Mastzellen, Neutrophilen und Makrophagen. In A1 wurde folgende Mittelwerte mit einfachen Standardabweichungen der Zellzahlen errechnet:

Eosinophile (35.0 ± 17.3), Mastzellen (4.0 ± 0.8), Neutrophile (433.7 ± 123.6) und Makrophagen (151.2 ± 2.0). Bei drei von 19 Pferden fanden sich nur wenige schaumige Makrophagen.

Im Vergleich dazu wurden bei den Pferden in A2 ausgezählt: Eosinophile (16.1 ± 4.6), Mastzellen (18.0 ± 4.6), Neutrophile (1055.7 ± 181.0) und Makrophagen (120.4 ± 26.9). Bei zwei von 15 Pferden wurden unerwartet viele schaumige Makrophagen gefunden.

Kein signifikanter Unterschied ($p = 0.05$) bestand zwischen beiden Gruppen bezüglich des Auftretens von Riesenzellen und Curschmannschen Spiralen.

Charcot-Leyden-Kristalle und Pilzsporen traten vereinzelt in beiden Untergruppen auf, wobei in A1 neun Fälle und in A2 zehn Pferde positiv waren (Tab. 10).

Zwischen den Untergruppen B1 und B2 gab es ebenfalls einen signifikanten Unterschied bei Eosinophilen, Neutrophilen, Makrophagen, Riesenzellen und Curschmannschen

Spiralen. Dabei wurden in B1 sehr wenig Eosinophile (0.6 ± 0.2), relativ wenig Neutrophile (420.7 ± 87.5), viele Makrophagen (126.7 ± 31.4), wenig Riesenzellen (4.4 ± 0.7) und Curschmannsche Spiralen (0.8 ± 0.3) gefunden. Relativ wenige schaumige Makrophagen zeigten sechs von 24 Pferden. Weder Mastzellen noch Charcot-Leyden-Kristalle wurden in dieser Untergruppe beobachtet (Tab. 10).

In B2 wurden wenig Eosinophile (5.0 ± 1.1), sehr viele Neutrophile (1032.5 ± 188.6), relativ wenige Makrophagen (71.1 ± 10.2), sehr wenig Riesenzellen (1.3 ± 0.4) und Curschmannsche Spiralen (3.1 ± 0.9) gefunden. Abweichend von der Norm zeigten fünf von 15 Pferden zahlreiche Schaumzellen.

Der Anteil der schaumigen Makrophagen an der Makrophagen-gesamtzahl, ausgedrückt als Verhältnis von schaumigen Makrophagen zur Makrophagengesamtzahl (SM / GM) nahm in A1 und B1 zu. In A2 und B2 nahm dieser Quotient dagegen ab (Tab. 11 u. Abb. 9).

Das Verhältnis von Makrophagen zu neutrophilen Granulozyten, ausgedrückt als Quotient aus Makrophagengesamtzahl und Anzahl der neutrophilen Granulozyten (GM / NPG) war in A1 höher (0.35) als in A2 (0.11) und in B1 (0.30) höher als in B2 (0.07) (Tab.12 u. Abb.10).

Tabelle 10: Zellzahlen pro Blickfeld in gefärbten
TBS-Ausstrichen bei Pferden mit COPD
($\bar{X} \pm S$)

Gruppe	MZ	Eos	NPG	RZ	CS	Ch.L.k./ Pilze
A1 (n = 19)	4.0 ± 0.8	35.0 ± 17.3	433.7 ± 123.6	1.6 ± 0.3	0.79 ± 0.2	pos./**
A2 (n = 15)	18.0 ± 4.6	16.1 ± 4.6	1055.7 ± 181.0	2.0 ± 0.3	1.0 ± 0.3	pos./*
B1 (n = 24)	0.0	0.58 ± 0.2	420.7 ± 87.5	4.4 ± 0.7	0.83 ± 0.3	neg.
B2 (n = 15)	0.0	5.0 ± 1.1	1032.5 ± 188.6	1.3 ± 0.4	3.1 ± 0.9	neg.

Zeichenerklärung:

* = in zehn Fällen vereinzelttes Auftreten

** = in neun Fällen vereinzelttes Auftreten

Abkürzungen: s. Liste Seite IV

Tabelle 11: Vergleich der Mittelwerte von schaumigen Makrophagen und Makrophagengesamtzahl (SM/GM) bei Pferden mit COPD (Numerische Auszählung von 8 Quadraten; vergl. 1.8)

Gruppe	SM	GM	SM/GM
A1 (n = 19)	99.8	151.2	0.7
A2 (n = 15)	46.4	120.4	0.4
B1 (n = 24)	93.7	126.7	0.7
B2 (n = 15)	19.7	71.1	0.3

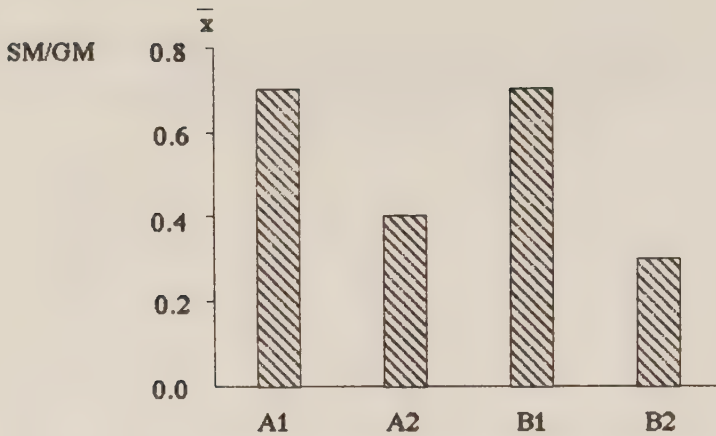


Abb. 9: Verhältnis von schaumigen Makrophagen zur Makrophagengesamtzahl (SM/GM) bei Pferden mit COPD

- A1: latente bis geringgradige, allergieverdächtige COPD**
- A2: mittel- bis hochgradige, allergieverdächtige COPD**
- B1: latente bis geringgradige, nichtallergieverdächtige COPD**
- B2: mittel- bis hochgradige, nichtallergieverdächtige COPD**

Tabelle 12: Vergleich der Mittelwerte von Makrophagen-
gesamtzahl und neutrophilen Granulozyten
(GM/NPG) bei Pferden mit COPD

Gruppe	GM	NPG	GM/NPG
A1 (n = 19)	151.2	433.7	0.35
A2 (n = 15)	120.4	1055.7	0.11
B1 (n = 24)	126.7	420.7	0.30
B2 (n = 15)	71.1	1032.5	0.07

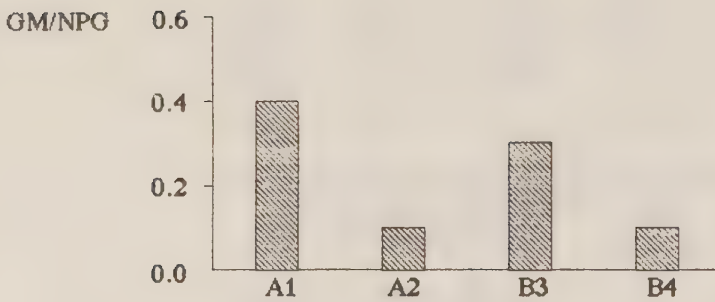


Abb. 10: Verhältnis von Makrophagengesamtzahl zu neutrophilen Granulozyten (GM/NPG) bei Pferden mit COPD

2. Histaminfreisetzung

Die Bestimmung der Histaminfreisetzung, die nach der durch zytologische Befunderhebung vorgenommenen Gruppeneinteilung der Pferde durchgeführt wurde, zeigte folgende Ergebnisse:

2.1 Histaminfreisetzung aus peripheren Leukozyten

Die prozentuale Histaminfreisetzung nach Stimulation peripherer Leukozyten mit C5a und Kalzium-Ionophor war höher bei den Pferden in Gruppe A (27.6 ± 3.9 und 10.3 ± 3.3) im Vergleich zu Gruppe B (18.7 ± 4.2 und 3.8 ± 2.2) und Gruppe C (11.6 ± 1.8 und 1.5 ± 0.5). Auch nach der Stimulation mit Lieschgras und Hausstaubmilbe setzte Gruppe A mehr Histamin frei (3.7 ± 1.8 und 4.1 ± 2.4) als Gruppe B (2.1 ± 1.0 und 2.2 ± 1.6) und Gruppe C (1.1 ± 0.5 und 1.7 ± 1.0). Der Unterschied war jedoch nur signifikant bei höheren Konzentrationen von Stimuli und nach der Stimulation mit C5a und Kalzium-Ionophor. Lieschgras und Hausstaubmilbe erwiesen sich insgesamt als wenig effektiv in der Aulösung einer Histaminfreisetzung.

Mit abnehmender Konzentration der Stimuli nahm auch die Histaminfreisetzung proportional ab. Dies zeigte sich bei allen Gruppen (A, B und C) (Tab. 13 u. Abb. 11, 12, 13, 14 und 15).

Tabelle 13: Prozentuale Histaminfreisetzung aus
peripheren Leukozyten bei Pferden mit
COPD und Kontrollpferden
($\bar{x} \pm s$)

Stimuli	Konz.	Gruppe		
		A	B	C
C5a	1 : 1	27.6 $\pm$ 3.9	18.7 $\pm$ 4.2	11.6 $\pm$ 1.8
	1 : 10	10.1 $\pm$ 1.9	7.8 $\pm$ 2.2	5.0 $\pm$ 1.0
	10 ⁻²	4.9 $\pm$ 1.1	3.9 $\pm$ 1.4	2.5 $\pm$ 0.7
Ca-I.	10 ⁻³	10.3 $\pm$ 3.3	3.8 $\pm$ 2.0	1.5 $\pm$ 0.5
	10 ⁻⁴	5.2 $\pm$ 2.6	2.5 $\pm$ 1.5	0.6 $\pm$ 0.2
	10 ⁻⁵	1.7 $\pm$ 0.5	1.8 $\pm$ 1.2	0.50 $\pm$ 0.2
Lgr.	1 : 10	3.7 $\pm$ 1.8	2.1 $\pm$ 1.0	1.1 $\pm$ 0.5
	10 ⁻²	1.4 $\pm$ 0.8	0.9 $\pm$ 0.4	0.4 $\pm$ 0.2
	10 ⁻³	0.8 $\pm$ 0.5	0.8 $\pm$ 0.4	0.3 $\pm$ 0.1
D.pter.	1 : 10	4.1 $\pm$ 2.4	2.2 $\pm$ 1.6	1.7 $\pm$ 1.0
	10 ⁻²	2.4 $\pm$ 1.2	1.2 $\pm$ 0.8	0.6 $\pm$ 0.3
	10 ⁻³	1.5 $\pm$ 0.8	0.8 $\pm$ 0.4	0.1 $\pm$ 0.1

A: Allergieverdächtige Pferde (n = 19)

B: Nichtallergieverdächtige Pferde (n = 23)

C: Kontrollpferde (n = 20)

Abkürzungen: s. Liste Seite IV

Histamin-
freisetzung (%)

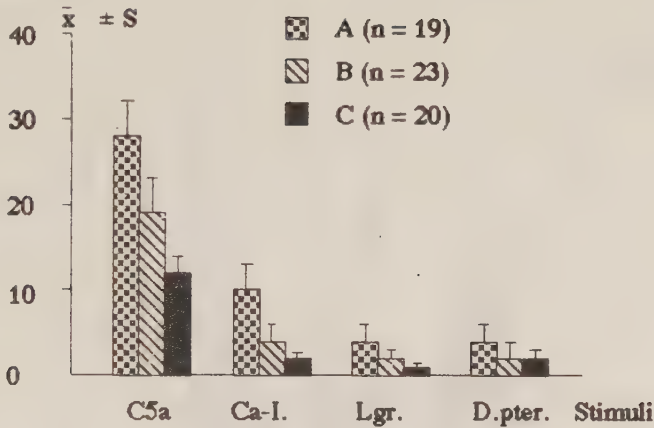


Abb. 11: Histaminfreisetzung aus peripheren
Leukozyten bei Pferden mit COPD

A: Allergieverdächtige Pferde
B: Nichtallergieverdächtige Pferde
C: Kontrollpferde

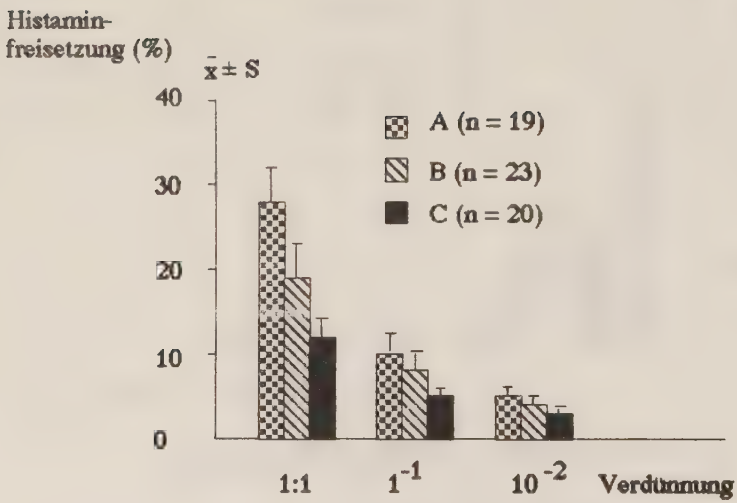


Abb. 12: Histaminfreisetzung aus peripheren Leukozyten nach Stimulation mit C5a

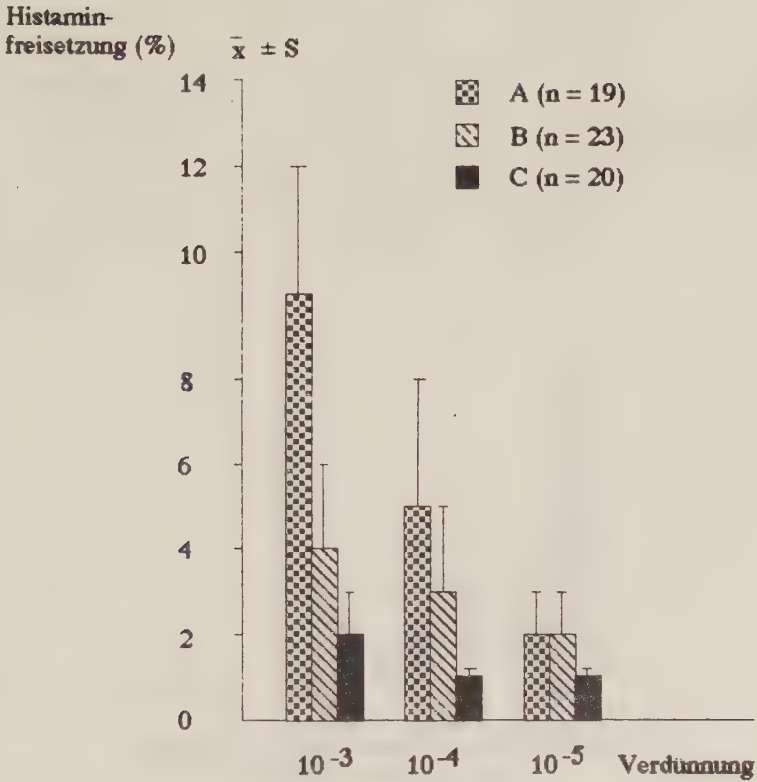


Abb. 13: Histaminfreisetzung aus peripheren Leukozyten nach Stimulation mit Kalzium-ionophor (Ausgangslösung 1 mg / ml).

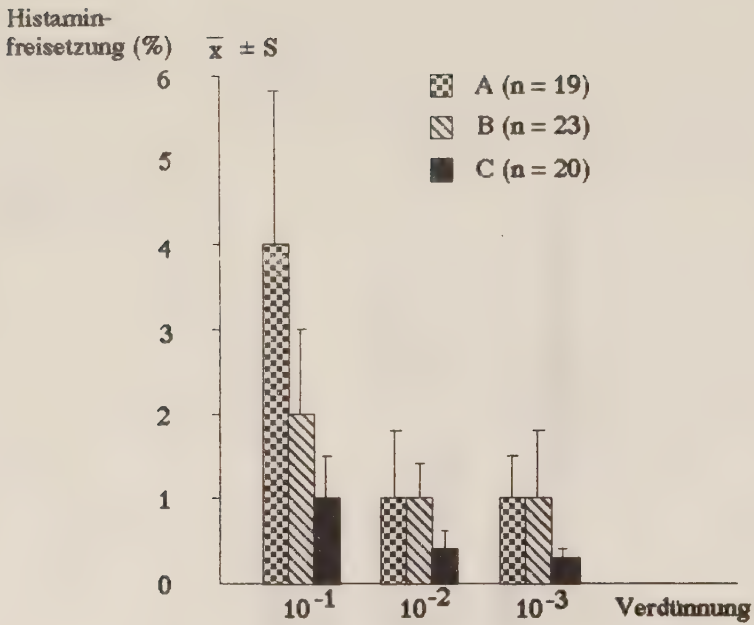


Abb. 14: Histaminfreisetzung aus peripheren Leukozyten nach Stimulation mit Lieschgras

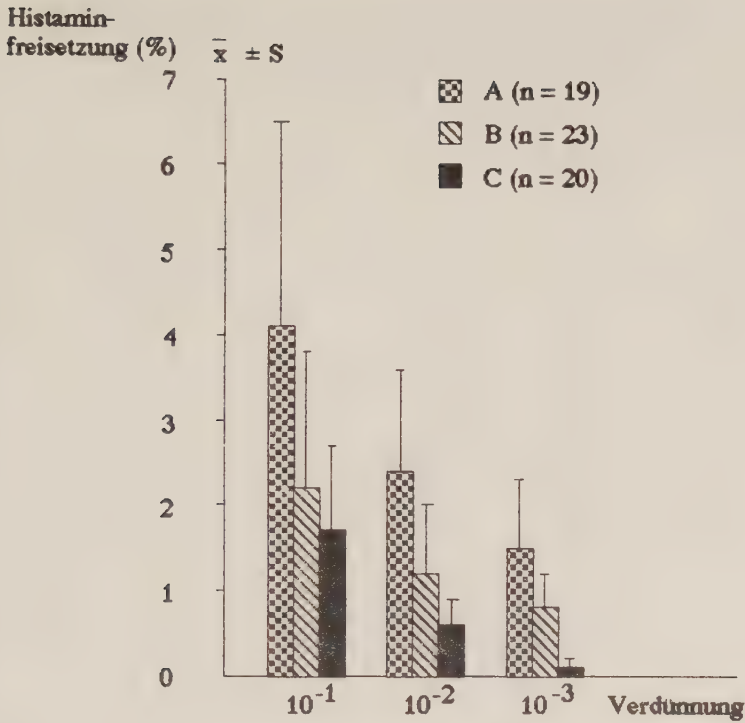


Abb. 15: Histaminfreisetzung aus peripheren Leukozyten nach Stimulation mit Hausstaubmilbe (*D. pter.*)

In Gruppe A konnten mehr Leukozyten in der Zellsuspension (12.8 ± 2.4 Mio./ml) als in Gruppe B (10.6 ± 0.6 Mio./ml) und in Gruppe C (8.1 ± 0.7 Mio./ml) beobachtet werden.

Mit der Zunahme des Zellanteils in der Suspension nahm auch die Histaminfreisetzung zu. Dies könnte ein Grund sein, warum in Gruppe A mehr Histamin freigesetzt wurde als in den Gruppen B und C (Tab. 14 u. Abb. 16).

Tabelle 14: Anzahl peripherer Leukozyten in der Zellsuspension und prozentuale Histaminfreisetzung bei Pferden mit COPD und Kontrollpferden
($\bar{x} \pm S$)

Gruppe	Leukozyten (Mio./ml)	C5a 1 : 1	Ca-I. 10^{-3}	Lgr. 1 : 10	D.pter. 1 : 10
A	12.8 ± 2.4	27.6 ± 3.9	10.3 ± 3.3	3.7 ± 1.8	4.1 ± 2.4
B	10.6 ± 0.6	18.7 ± 4.2	3.8 ± 2.0	2.1 ± 1.0	2.2 ± 1.6
C	8.1 ± 0.7	11.6 ± 1.8	1.5 ± 1.5	1.1 ± 0.5	1.7 ± 1.0

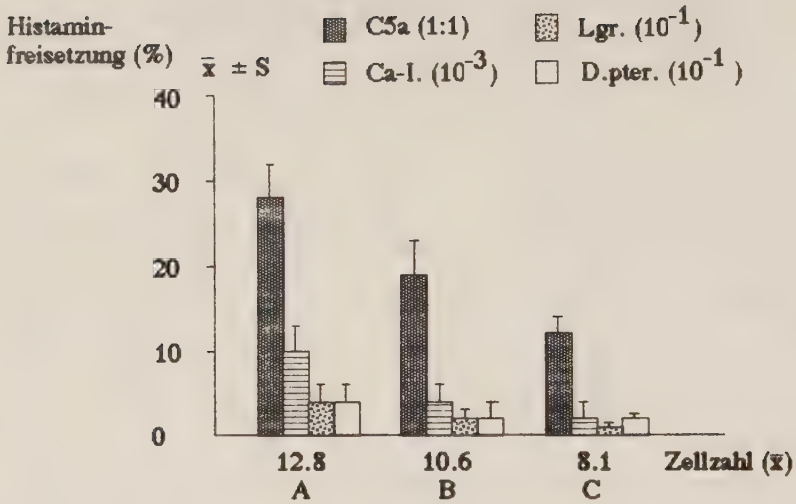


Abb. 16: Prozentuale Histaminfreisetzung und mittlere Leukozytenanzahl (Mio/ml) in der Zellsuspension (Blut) bei Pferden mit COPD und Kontrollpferden

A: Allergieverdächtige Pferde (n = 19)

B: Nichtallergieverdächtige Pferde (n = 23)

C: Kontrollpferde (n = 20)

2.2. Histaminfreisetzung aus Atemwegsmastzellen

Die prozentuale Histaminfreisetzung nach Stimulation von Atemwegsmastzellen zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen der Gruppe A (C5a: 29.7 ± 6.7 ; Kalzium-Ionophor: 18.0 ± 4.7 ; Lieschgras: 17.1 ± 5.2 ; Hausstaubmilbe: 18.6 ± 4.9) und Gruppe B (C5a: 23.1 ± 5.6 ; Kalzium-Ionophor: 14.5 ± 4.2 ; Lieschgras: 6.3 ± 2.0 ; Hausstaubmilbe: 10.7 ± 4.2) (Tab. 15).

In beiden Gruppen war die Histaminfreisetzung aus dem Tracheobronchialsekret höher als die aus dem Blut (Tab. 15 u. Abb. 17, 18).

Der Unterschied zwischen Histaminfreisetzung aus dem Sekret und aus dem Blut war ausgeprägter in Gruppe A nach Stimulation mit Lieschgras, Hausstaubmilbe und Kalzium-Ionophor als nach Stimulation mit C5a. Derselbe Unterschied war deutlicher in Gruppe B nach Stimulation mit Kalzium-Ionophor und Hausstaubmilbe als nach Stimulation mit C5a und Lieschgras (Tab. 15 u. Abb. 17, 18).

Trotz der geringen Zellzahl in den Suspensionen aus TBS in Gruppe A (7.4 ± 1.7 Mio./ml) im Vergleich zu Gruppe B (29.5 ± 0.4 Mio./ml) wurde in Gruppe A mehr Histamin freigesetzt als bei Gruppe B (Tab. 16 u. Abb. 19).

Tabelle 15: Prozentuale Histaminfreisetzung aus
peripheren Leukozyten und aus TBS
bei Pferden mit COPD
($\bar{x} \pm S$)

Stimuli	Konz.	A		B	
		Blut	Sekret	Blut	Sekret
C5a	1 : 1	27.6 $\pm$ 3.9	29.7 $\pm$ 6.7	18.7 $\pm$ 4.2	23.1 $\pm$ 5.6
Ca-I.	10 ⁻³	10.3 $\pm$ 3.3	18.0 $\pm$ 4.7	3.8 $\pm$ 2.0	14.5 $\pm$ 4.2
Lgr.	1 : 10	3.7 $\pm$ 1.8	17.1 $\pm$ 5.2	2.1 $\pm$ 1.0	6.3 $\pm$ 2.0
D.pter.	1 : 10	4.1 $\pm$ 2.4	18.6 $\pm$ 5.0	2.2 $\pm$ 1.6	10.7 $\pm$ 4.2

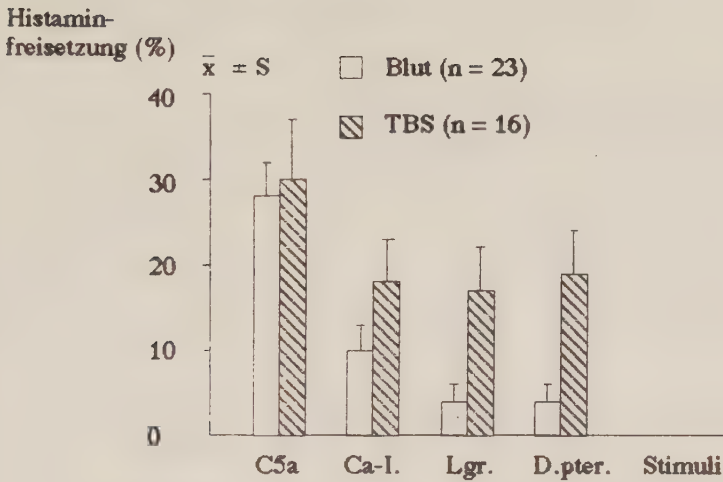


Abb. 17: Vergleich der Mittelwerte der prozentualen Histaminfreisetzung aus peripheren Leukozyten und aus Tracheobronchialsekret bei Pferden mit COPD (Gruppe A)

Verwendete Verdünnungen der Stimuli:

C5a: 1:1 Kalzium-Ionophor: 10^{-3}

Lieschgras: 10^{-1} Hausstaubmilbe: 10^{-1}

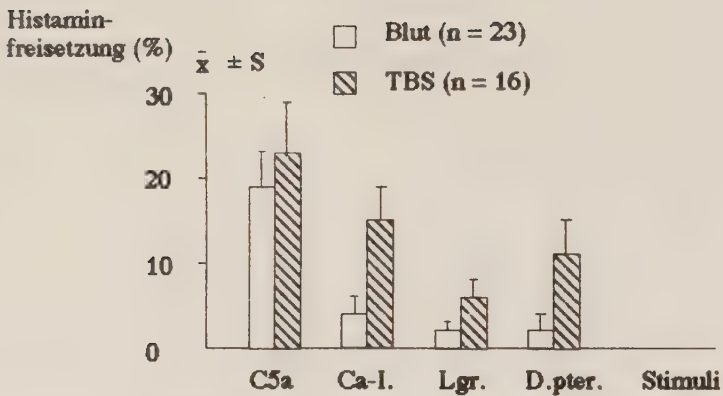


Abb. 18: Vergleich der Mittelwerte der prozentualen Histaminfreisetzung aus peripheren Leukozyten und aus Tracheobronchialsekret bei Pferden mit COPD (Gruppe B)

Tabelle 16: Anzahl der Zellen in Suspensionen aus
TBS und prozentuale Histaminfreisetzung
bei Pferden mit COPD
($\bar{x} \pm S$)

Gruppe	Mastzellen	C5a	Lgr.	Ca-I.	D. pter.
	Mio./ml	1 : 1	1 : 10	10^{-3}	1 : 10
A (n = 19)	7.4 ± 1.7	29.7 ± 6.7	18.0 ± 4.7	17.1 ± 5.2	18.6 ± 4.9
B (n = 23)	29.5 ± 0.4	23.1 ± 5.6	14.5 ± 4.2	6.3 ± 2.0	10.7 ± 4.2

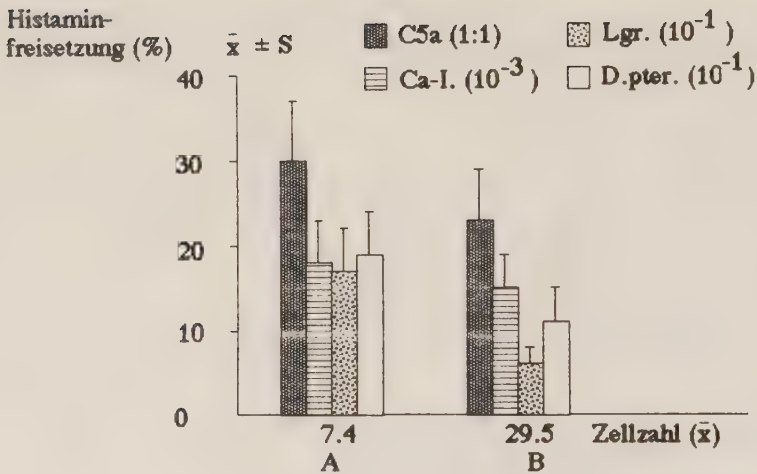


Abb. 19: Prozentuale Histaminfreisetzung und mittlere Mastzellanzahl (Mio/ml) in der Zellsuspension (TBS) bei Pferden mit COPD

A: Allergieverdächtige Pferde (n = 15)

B: Nichtallergieverdächtige Pferde (n = 16)

3. Vergleich zwischen Blut und Tracheobronchialsekret

Bei Verwendung von Blut für die Bestimmung der Histaminfreisetzung in Prozent zeigte sich ein großer Unterschied zwischen den Gruppen A, B und C in der Stimulation mit C5a (76.2, 39.1 bzw. 20.0) und mit Kalzium-Ionophor (19.0, 8.7 bzw. 0.0). Bei der Stimulation mit Lieschgras (9.5, 4.3 bzw. 0.0) und mit Hausstaubmilbe (11.1, 6.3 bzw. 5.0) war dieser Unterschied nicht so ausgeprägt (Tab. 17 u. Abb. 20).

Bei Verwendung von Tracheobronchialsekret zeigte sich nur ein geringer Unterschied zwischen den Gruppen A und B nach Stimulation mit C5a (53.3 bzw. 56.3) und Kalzium-Ionophor (46.7 bzw. 37.5), aber ein großer Unterschied nach Stimulation mit Lieschgras (40.0 bzw. 12.5) und Hausstaubmilbe (41.7 bzw. 20.0) (Tab. 17 u. Abb. 21).

Bei der Verwendung von TBS für die Bestimmung der Histaminfreisetzung kam es sowohl in Gruppe A wie auch in Gruppe B zu einer höheren Freisetzung als bei der Verwendung von Blut (Tab. 17).

Tabelle 17: Prozentualer Anteil der positiven Untersuchungen* bei der Bestimmung der Histaminfreisetzung aus peripheren Leukozyten und aus TBS bei Pferden mit COPD

Material	Blut				TBS			
Stimuli	C5a 1:1	Ca-I. 10	Lgr. 1:10	D.pter. 1:10	C5a 1:1	Ca-I. 10	Lgr. 1:10	D.pter. 1:10
Gruppe								
A	76.2	19.0	9.5	11.1	53.3	46.7	40.0	41.0
B	39.1	8.7	4.3	6.3	56.3	37.5	12.5	20.0
C	20.0	0.0	0.0	5.0	nicht durchgeführt			

A = Allergieverdächtige Pferde (n = 19)

B = Nichtallergieverdächtige Pferde (n = 23)

C = Kontrollpferde (n = 20)

* = Positive Untersuchung: 15 % oder mehr Histaminfreisetzung

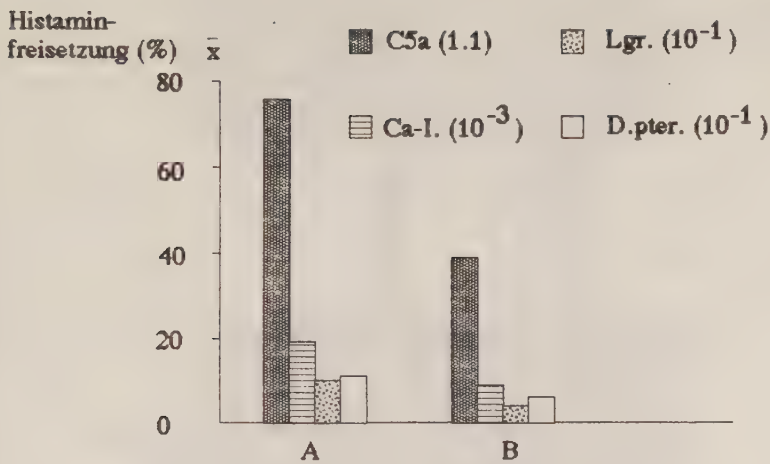


Abb. 20: Vergleich positiver Histaminfreisetzung aus peripheren Leukozyten bei Pferden mit COPD durch verschiedene Stimuli

A: Allergieverdächtige Pferde (n = 19)

B: Nichtallergieverdächtige Pferde (n = 23)

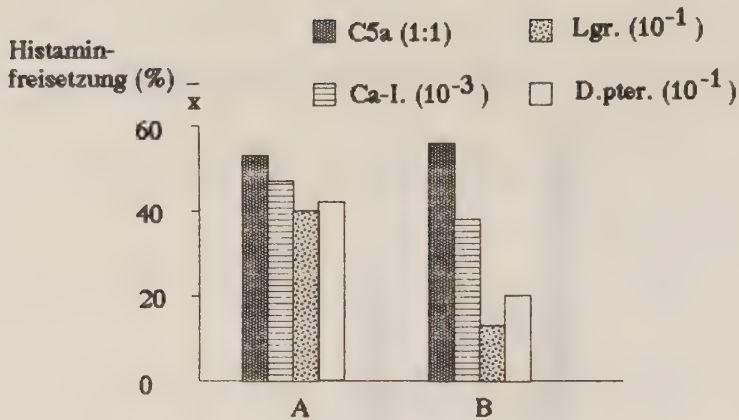


Abb. 21: Vergleich positiver Histaminfreisetzung aus dem Tracheobronchialsekret bei Pferden mit COPD durch verschiedene Stimuli

A: Allergieverdächtige Pferde (n = 15)

B: Nichtallergieverdächtige Pferde (n = 16)

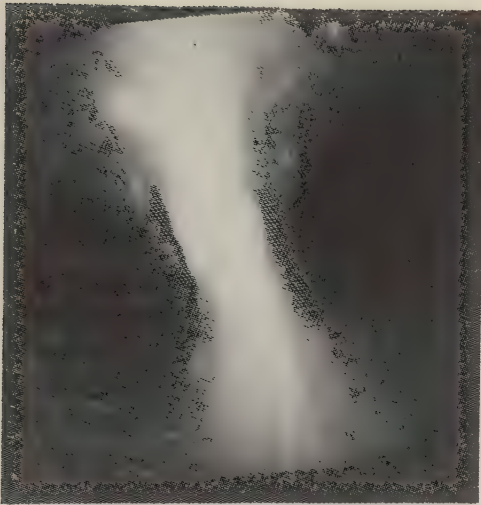


Abb. 22: Dyskrinie; kugelige Ablagerung von Sekret mit Bronchialödem (verbreitertes Septum)

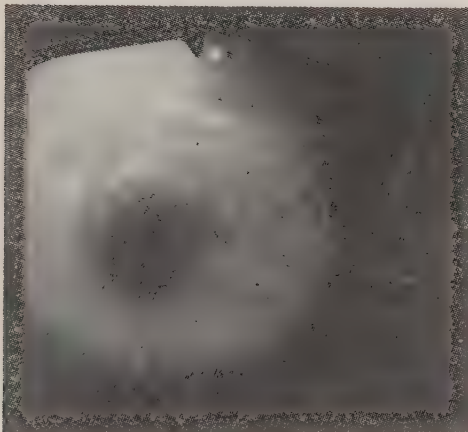


Abb. 23: Dyskrinie; zirkuläre Ablagerung des Sekretes

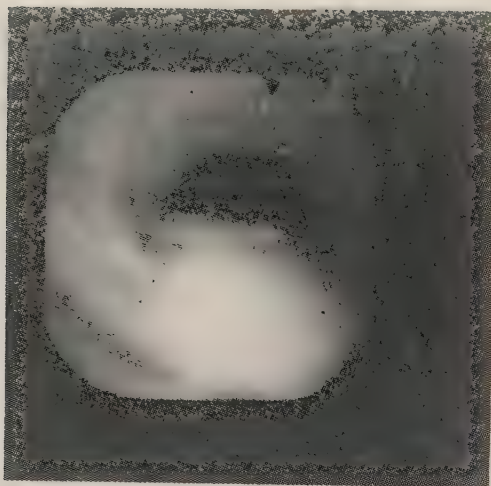


Abb. 24: Dyskrinie; Bildung einer Sekretstraße

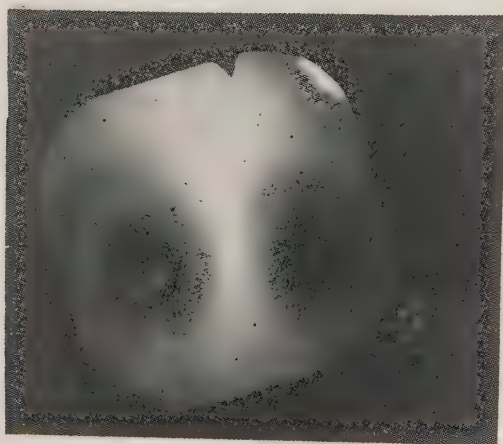


Abb. 25: Verbreitertes Septum der Bifurcatio tracheae

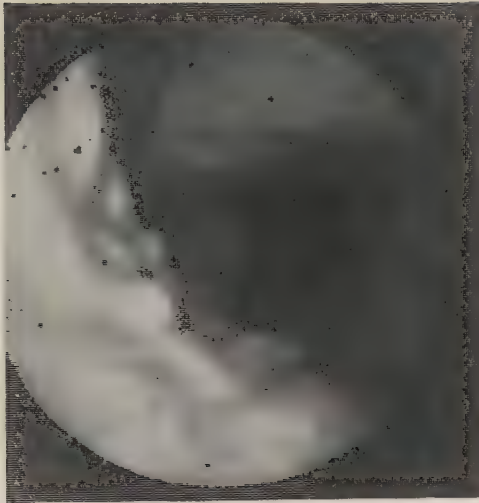


Abb. 26: Fibrolymphatische Hyperplasie
(follikuläre Hyperplasie in der Trachea)

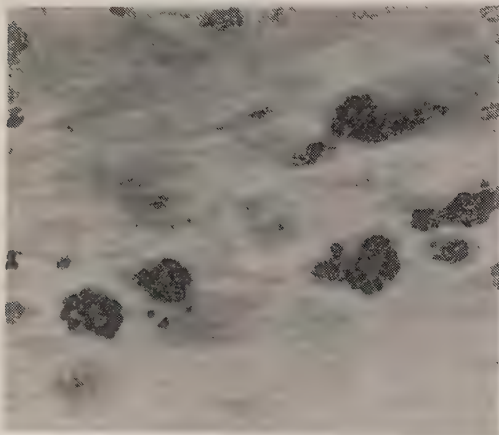


Abb. 27: Eosinophile Granulozyten
(Pappenheim 1000 x)

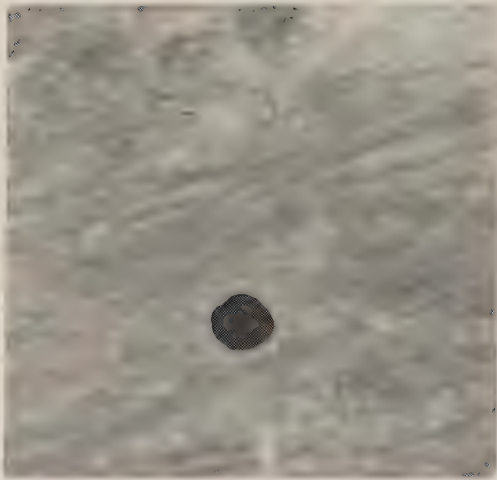


Abb. 28: Mastzelle (Hansel 1000 x)



Abb. 29: Mastzelle und eosinophile Granulozyten in
Degranulation sowie Pilzsporen (Hansel 1000 x)

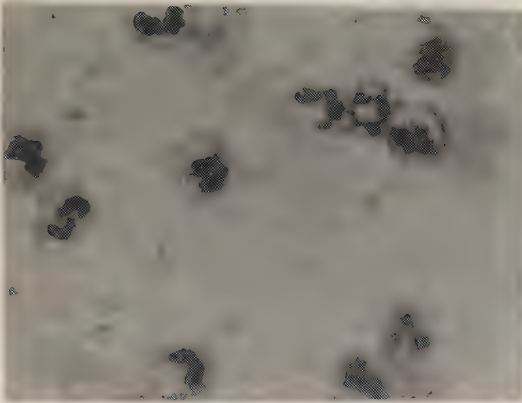


Abb. 30: Neutrophile Granulozyten in Degeneration
mit Kernpyknose (Pappenheim 1000 x)

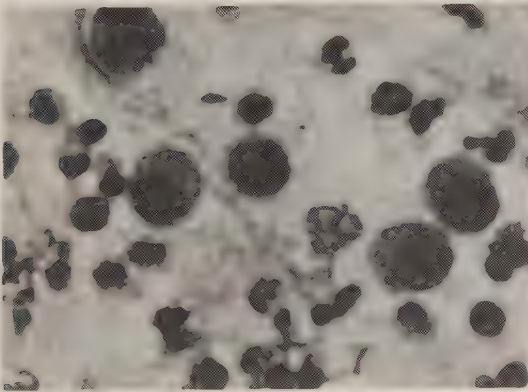


Abb. 31: Makrophagen (undifferenzierter Typ)
(Hansel 1000 x)

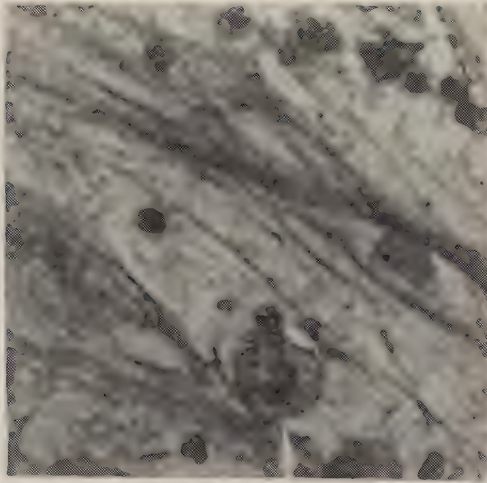


Abb. 32: Schaumiger Makrophage
(Pappenheim 1000 x)

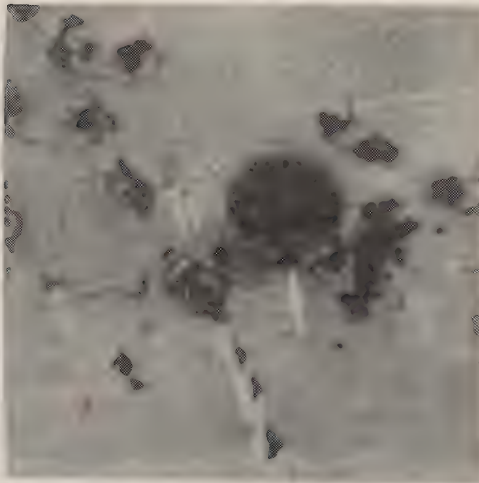


Abb. 33: Riesenzelle
(Pappenheim 1000 x)

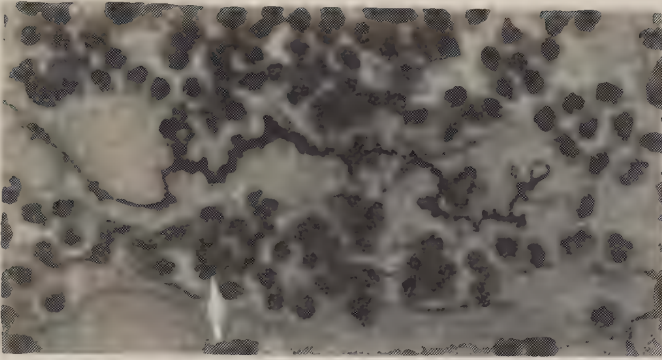


Abb. 34: Curschmannsche Spirale
(Hansel 1000 x)

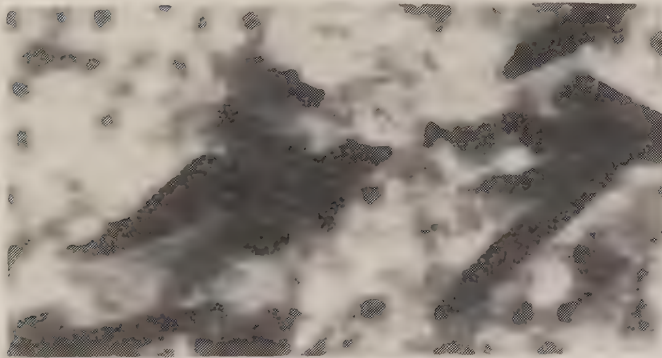


Abb. 35: Charcot-Leyden-Kristalle
(Hansel 1000 x)

E. Diskussion

Der durch tracheoskopische Befunde und zytologische Befunde des TBS erhobene Verdacht einer allergisch bedingten Erkrankung bei Pferden mit COPD ermöglichte eine Einteilung in die bereits auf Seite 52 beschriebenen Diagnosegruppen.

Zur Anamnese

In der Entwicklung einer allergieverdächtigen Pneumopathie bestand weder eine Abhängigkeit vom Alter noch vom Geschlecht der Pferde.

In der Gruppe der allergieverdächtigen Pferde (Gruppe A; n = 34) war die Geschlechtsverteilung nahezu gleich (52.9 % Stuten und 47.1 % männliche Pferde).

Das Überwiegen lungenkranker Pferde in der mittleren Altersgruppe (9 - 16 Jahren) fällt in beiden Diagnosegruppen (Gruppe A: 58.8 % ; Gruppe B 56.4 %) ähnlich groß aus.

Da jedoch überwiegend Warmblutpferde aus Reitställen (72 %), die vor allem diese Altersgruppe repräsentieren, zur Untersuchung kamen, ist ein Hinweis für das Vorliegen einer altersabhängigen Disposition zur chronischen Lungenerkrankung aufgrund dieses Selektionsmaterials nicht erlaubt.

Andererseits ist jedoch für die Manifestation einer COPD häufig ein längerer Zeitraum nötig.

Das relative Überwiegen männlicher Pferde (61.5 %) in

der Gruppe der Nichtallergieverdächtigen (Gruppe B) ist ebenfalls auf das vorgegebene Selektivmaterial zurückzuführen.

Die von den Autoren EYRE (1972 a), REIF (1979) und SCHMIDT und PRIMER (1975) vertretene Ansicht, daß Alter und Geschlecht bei der COPD eine Rolle spielen, konnte nach dem vorliegenden Patientenmaterial nicht eindeutig bewiesen werden.

Die Pferde der Gruppen A und B waren häufig hochgradig gegenüber Staub exponiert (47 % bez. 26 %); dies ist als Hinweis dafür zu werten, daß die klinischen Erscheinungen auf eine unspezifische Hyperreagibilität der Bronchialschleimhäute zurückzuführen sein dürften.

Krankheitsintensität und Krankheitsdauer werden durch den Grad der Staubexposition besonders bei allergieverdächtigen Pferden beeinflusst. Dies unterstreicht die Forderung nach einer Vermeidung von Staubexposition bei Fütterung und Haltung der Pferde und nach einer besonderen Kontrolle des Managements bei chronisch lungenkranken Pferden mit Allergieverdacht.

Zu den klinischen Befunden

Das Auftreten von Lungenerweiterung und Ruhedyspnoe bei den Pferden in A2 und B2 beruht auf der längeren Krankheitsdauer und der höheren Intensität der Erkrankung. Die Schweregrade der durch Perkussion und Auskultation erhaltenen klinischen Befunde waren in den Gruppen A und B ähnlich verteilt.

Zur Blutgasanalyse

Die Veränderungen von arteriellen Sauerstoff- und Kohlendioxidpartialdrücken geben einen Hinweis auf die Intensität der respiratorischen Störungen. Die erniedrigten Sauerstoffpartialdrucke (70.6 - 77.8 mm Hg) bei Pferden der Untergruppen A2 und B2 sprechen für eine arterielle Hypoxie auf der Grundlage einer Obstruktion der Atemwege.

Ein Vergleich der Mittelwerte von PO_2 in den Untergruppen A2 und B2 zeigt, daß die Obstruktion der Atemwege in der allergieverdächtigen Gruppe ausgeprägter ist als in der nichtallergieverdächtigen Gruppe (Tab. 4).

Ein erniedrigter arterieller Sauerstoffpartialdruck zwischen 40 und 90 mm Hg bei normalem Kohlendioxidpartialdruck wurde bei Pferden mit mittelgradiger und hochgradiger chronisch obstruktiver Lungenerkrankung von DEEGEN (1983) beobachtet. Nach seiner Meinung kann es bei niedrigeren PO_2 -Werten als 65 mm Hg auch zu einer Hyperkapnie (respiratorische Globalinsuffizienz) kommen.

Die schnelle Veränderung des Sauerstoffpartialdrucks im Gegensatz zum Kohlendioxidpartialdruck wurde von TAMMERLING u. QUANJER (1980) so erklärt, daß Sauerstoff einen wesentlich höheren Druckgradienten benötigt, um aus dem Alveolargas in das Kapillarblut überzutreten, als das Kohlendioxid für den umgekehrten Weg.

Der leicht veränderte Sauerstoffpartialdruck in den Untergruppen A1 und B1 kann auf die kürzere Dauer des Krankheitsbilds zurückzuführen sein. DEEGEN (1983) meinte, daß Pferde im Anfangsstadium einer chronisch obstruktiven Bronchitis keine respiratorische Partialinsuffizienz haben können. Nach seiner Ansicht kommt es durch den Euler-Liljestrand-Reflex zu einer geringeren Durchblutung der mangelbelüfteten Alveolen, wodurch noch normale arterielle Blutgase resultieren können.

Differentialblutbild und Kotuntersuchung

Nach den vorliegenden Ergebnissen gibt es keinen signifikanten Unterschied in den prozentualen Anteilen von eosinophilen und basophilen Granulozyten im Differentialblutbild zwischen allergieverdächtigen und nichtallergieverdächtigen Pferden (Tab. 5). Dagegen hatte LOWELL (1964) eine Eosinophilie im peripheren Blut bei Pferden mit allergischer Lungenerkrankung beobachtet.

Alle getesteten Pferde erbrachten aufgrund der negativen Ergebnisse des Larvenauswanderungsverfahrens keinen Hinweis auf eine Infestation mit *Dictyocaulus arnfieldi*. Diese Untersuchungen waren erforderlich, um eine durch Lungenwurminfestation ausgelöste Eosinophilie im TBS ausschließen zu können.

Tracheobronchoskopische Untersuchung

Tracheobronchoskopische Befunde wie fibrolymphatische Hyperplasien, Bronchialschleimhautödem und "air trapping" geben einen Hinweis auf die Chronizität der Lungenerkrankung unabhängig von der Ursache (Tab. 7 u. 9).

FISCHER (1980) stufte die chronische Lungenerkrankung des Pferdes nach den endoskopischen Befunden in vier Grade, wonach das Auftreten eines Bronchialödems mit der mittelgradigen und hochgradigen chronisch obstruktiven Lungenerkrankung korreliert.

Nach DEEGEN und MÜLLER (1983) entsteht "air trapping" durch ein zähes, adhäsives Sekret, das mit hoher Intensität und langer Dauer der Erkrankung verbunden ist.

Nach den vorliegenden Untersuchungen ist die Ansicht gerechtfertigt, daß auch bestimmte Eigenschaften des Tracheobronchialsekretes wesentliche Informationen zur Einstufung der COPD des Pferdes geben können. Große Mengen von gelblichem, zähem Sekret, das sich in der gesamten Trachea in Form einer Sekretstraße ablagert, sprechen für eine mittel- bis hochgradige, nichtallergieverdächtige Lungenerkrankung. Dagegen deuten große Mengen von grauem, zähem Sekret, das sich in der gesamten Trachea in ringförmigen Schlieren anordnet, auf eine mittel- bis hochgradige allergieverdächtige Lungenerkrankung hin (Tab. 7 u. 9).

Während ein gelbweißliches, eher flüssiges Sekret, das sich in der Trachea in Form von Kügelchen anordnet, auf eine latente bis geringgradige, nichtallergieverdächtige Pneumopathie hinweist, spricht ein grauweißliches, adhäsives Sekret, das sich in der Trachea vereinzelt in adhäsiven Plaques darstellt, für eine latente bis geringgradige, allergieverdächtige Pneumopathie (Tab. 6 u. 8).

Zytologische Untersuchung

Ein vereinzelt auftretendes eosinophiles Granulozyten im Sekretausstrich wie in den Untergruppen B1 u. B2 (Tab. 10) hat wohl im Gegensatz zum vermehrten Auftreten von neutrophilen Granulozyten keine Bedeutung.

Findet man im Sekretausstrich aber bis zu 5 Eosinophile zusammen mit einer größeren Anzahl von Neutrophilen (1032.5 ± 188.6), die Degenerationserscheinungen wie Kernpyknose und/oder Hypersegmentation aufweisen, liegt eine mittel- bis hochgradige, nichtallergieverdächtige Lungenerkrankung vor. Nimmt dagegen das Auftreten von Neutrophilen (420.7 ± 87.5) und Eosinophilen (0.58 ± 0.2) ab, kann eine latente bis geringgradige Lungenerkrankung des Pferdes diagnostiziert werden (Tab. 10).

Das vereinzelte Auftreten von Eosinophilen im Sekret bei reversibler Atemwegsobstruktion des Menschen hat nach HANSEL (1953), SANERKIN und EVANS (1965) und EPSTEIN (1972) keine besondere Bedeutung. Dagegen meinte SCHATZMANN (1970), daß zum Nachweis einer allergischen Genese der Atemwegserkrankung des Pferdes einige wenige Eosinophile im Sekret ausreichen.

Die Mittelwerte der Eosinophilen pro TBS-Ausstrich betragen bei gesunden Pferden nach LARSON und BUSCH (1985) 3.5 ± 2.0 und nach MAIR et al. (1987) 0.7 ± 0.4 . Im TBS gesunder Pferde wurden von LARSON und BUSCH (1985) pro Ausstrich im Durchschnitt 39.0 ± 21.0 und von MAIR (1987) 8.4 ± 59 Neutrophile gezählt. Pferde mit COPD haben dagegen nach MAIR (1987) im Durchschnitt im Sekretausstrich 0.6 ± 0.8 Eosinophile und 61.5 ± 25.8 Neutrophile. Ein Anstieg der Neutrophilenzahl im Sekret ist nach CHODOSH und MEDICI (1971) und EPSTEIN (1972) beim Menschen mit der Chronizität der Erkrankung verbunden.

Bei Pferden mit COPD wurden von BEECH (1975, 1979), DEEGEN et al. (1982) und MAIR (1987) extrem neutrophilenreiche Sekrete beschrieben.

Das Auftreten von Mastzellen zusammen mit Eosinophilen im Sekretauststrich wurde von uns als erstes Kriterium für die Allergieverdächtigkeit der Lungenerkrankung des Pferdes (COPD) angesehen (Tab. 10).

Als zweites Kriterium zur Feststellung der Allergieverdächtigkeit wurde die Histaminfreisetzung bestimmt.

Beim Menschen gilt nach MISHIMA (1966) und SATO (1979) die Anwesenheit eosinophiler Granulozyten und Mastzellen im Nasen- oder Bronchialsekret als Hinweis auf eine allergische Komponente der Erkrankung. Außerdem fand SATO (1979) bei der Untersuchung der Nasensekrete von 332 atopischen Patienten eine signifikante Korrelation zwischen dem gleichzeitigen Auftreten von Eosinophilen und Mastzellen.

Die Anhäufung eosinophiler Granulozyten und das Auftreten von Mastzellen im TBS des Pferdes weisen nach vielen Autoren (SCHATZMANN et al. 1972; GERBER 1973; RAIDT 1980 und DEEGEN et al. 1982) auf eine allergische Genese der Erkrankung hin. Ein hochgradiges Auftreten von eosinophilen Granulozyten im Tracheobronchialsekret von Pferden spricht nach SCHATZMANN et al. (1972) für eine rein allergische Natur der Erkrankung, während das Fehlen von eosinophilen Granulozyten eines chronisch lungenkranken Pferdes nur bedingt ein Zeichen für die infektiöse Natur der Erkrankung sei. Weiterhin meinten PAULI et al. (1972), daß das Auftreten von eosinophilen Granulozyten im Nasensekret des Pferdes ein ziemlich sicherer Hinweis für eine allergische Reaktion vom Soforttyp (Typ-I-Reaktion) sei. Dies müsse jedoch auch in Zusammenhang mit anderen Parametern betrachtet werden.

Das zahlreiche Auftreten von schaumigen Makrophagen bei der überwiegenden Anzahl der Pferde in A1 und B1 und nur

bei wenigen Pferden in A2 (n = 2) und B2 (n = 5) kann so interpretiert werden, daß es sich in diesen Fällen um eine geringere Ausprägung der Lungenerkrankung handelt. Dafür sprechen auch die nur gering erniedrigten PaO_2 -Werte bei diesen Pferden.

Das nur geringfügige Auftreten von schaumigen Makrophagen bei der überwiegenden Anzahl in A2 und B2 und abweichend von der Norm bei drei Pferden in A1 und sechs Pferden in B1 spricht für eine mangelnde mukoziliäre Clearance, das Bestehen einer Bronchialobstruktion und für eine stärkere Ausprägung der Lungenerkrankung bei diesen Pferden. Parallel dazu wurden bei den genannten Ausnahmen aus den Untergruppen A1 und B1 auch erniedrigte PaO_2 -Werte zwischen 67 und 80 mm Hg ermittelt.

DECONTO (1983) und NUYTTEN et al. (1983) vertreten eine ähnliche Ansicht, wonach mit der Zunahme der Krankheitsdauer und -intensität die Zahl der neutrophilen Granulozyten steigt und die der Makrophagen dagegen abfällt.

Die von uns vermehrt gefundenen Makrophagen und Riesenzellen bei Pferden in den Untergruppen A1 u. B1 im Vergleich zu Pferden in A2 und B2 stimmen mit den Ergebnissen von DECONTO (1983) überein. Er fand mehr Riesenzellen bei einer gering- bis mittelgradigen Lungenerkrankung des Pferdes. Obwohl keine eindeutigen Änderungen der Makrophagenzahlen bei unterschiedlichem

Beim Menschen gilt nach MISHIMA (1966) und SATO (1979) die Anwesenheit eosinophiler Granulozyten und Mastzellen im Nasen- oder Bronchialsekret als Hinweis auf eine allergische Komponente der Erkrankung. Außerdem fand SATO (1979) bei der Untersuchung der Nasensekrete von 332 atopischen Patienten eine signifikante Korrelation zwischen dem gleichzeitigen Auftreten von Eosinophilen und Mastzellen.

Die Anhäufung eosinophiler Granulozyten und das Auftreten von Mastzellen im TBS des Pferdes weisen nach vielen Autoren (SCHATZMANN et al. 1972; GERBER 1973; RAIDT 1980 und DEEGEN et al. 1982) auf eine allergische Genese der Erkrankung hin. Ein hochgradiges Auftreten von eosinophilen Granulozyten im Tracheobronchialsekret von Pferden spricht nach SCHATZMANN et al. (1972) für eine rein allergische Natur der Erkrankung, während das Fehlen von eosinophilen Granulozyten eines chronisch lungenkranken Pferdes nur bedingt ein Zeichen für die infektiöse Natur der Erkrankung sei. Weiterhin meinten PAULI et al. (1972), daß das Auftreten von eosinophilen Granulozyten im Nasensekret des Pferdes ein ziemlich sicherer Hinweis für eine allergische Reaktion vom Soforttyp (Typ-I-Reaktion) sei. Dies müsse jedoch auch in Zusammenhang mit anderen Parametern betrachtet werden.

Das zahlreiche Auftreten von schaumigen Makrophagen bei der überwiegenden Anzahl der Pferde in A1 und B1 und nur

Beim Menschen wurden Curschmannsche Spiralen bei Asthma bronchiale und chronischer Bronchitis von vielen Autoren beobachtet (ARCHER, 1963; CHODOSH, 1970; EPSTEIN, 1972; BUTLER, 1976 und ENDERS, 1982).

Während Charcot-Leyden-Kristalle bei Pferden in Gruppe B nicht beobachtet worden waren, traten sie bei über der Hälfte der Pferde in Gruppe A (55,9 %) auf. Wir sind demnach der Ansicht, daß das Auftreten von Charcot-Leyden-Kristallen ebenfalls einen Hinweis auf die mögliche allergische Genese der COPD bietet. Diese Strukturen sind im Sekret von Menschen mit Asthma bronchiale zu finden (ARCHER, 1963).

Durch die Feststellung, daß 46 % der getesteten Pferde Anzeichen für eine allergische Genese einer Pneumopathie hatten, wird auch in der vorliegenden Arbeit die Bedeutung der Allergie in der Pathogenese der COPD des Pferdes hervorgehoben. GERBER (1980) vertritt eine ähnliche Ansicht, wonach als dominierender ätiologischer Faktor der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung des Pferdes die Allergie bezeichnet wird. Eine Schädigung der respiratorischen Schleimhaut durch Antigenkontakt, wie z.B. durch Pollen und Pilzsporen, wurde von McPHERSON und LAWSON (1974) festgestellt.

Dagegen vermuteten SASSE und HAJER (1980), daß ursächlich für die COPD des Pferdes eine initiale virale Infektion sei, in deren Verlauf es zu einer sekundären Besiedlung mit Bakterien komme. Diese Ansicht findet auch nach den vorliegenden Ergebnissen Bestätigung, da bei 54 % der untersuchten Pferde eine tracheobronchiale Dyskrinie und Hyperkrinie ohne Hinweis auf eine allergische Beteiligung diagnostiziert wurde.

Zur Histaminfreisetzung

Ähnliche Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen, wie sie durch zytologische Befunde im TBS erhoben wurden, fanden sich in den Ergebnissen der Histaminfreisetzung.

Der signifikante Unterschied zwischen der ausgeprägten Histaminfreisetzung aus peripheren Leukozyten durch C5a und Kalzium-Ionophor bei Pferden in Gruppe A (C5a: $27.6 \% \pm 3.9$; Ca-I.: $10.3 \% \pm 3.3$) und der erniedrigten Rate bei Pferden in Gruppe B ($18.7 \% \pm 4.2$ und $3.8 \% \pm 2.0$) und Gruppe C ($11.6 \% \pm 1.8$ und $1.5 \% \pm 0.5$) weist auf eine höhere Empfindlichkeit der basophilen Leukozyten bei Pferden mit allergieverdächtiger COPD (Gruppe A) im Vergleich zu Pferden mit nichtallergischer COPD (Gruppe B) und Kontrollpferden (Gruppe C) hin.

Eine höhere Histaminfreisetzung aus peripheren Leukozyten bei Menschen mit "extrinsic" Asthma wurde von RING et al. (1980) beobachtet. Die Unterschiede waren bei der insgesamt kleinen Anzahl an Patienten statistisch nicht signifikant. Dagegen wurde eine erniedrigte Histaminfreisetzung aus basophilen Leukozyten bei Atopikern nach Stimulation mit C5a (LICHTENSTEIN, 1975) und nach Stimulation mit Kalzium-Ionophor (FINDLAY und LICHTENSTEIN, 1978) im Vergleich zu gesunden Personen gefunden.

Auch die Stimulation von basophilen Leukozyten mit Lieschgras und mit Hausstaubmilbe zeigte einen Unterschied zwischen den Gruppen. Die Reaktion war allerdings

erst stärker bei höheren Konzentrationen ausgeprägt, dies besonders in Gruppe A (Tab. 13).

GERBER et al. (1982) fanden ebenfalls, daß Pferde mit allergischer Pneumopathie im Vergleich zu gesunden Pferden schon bei niedrigeren Antigenkonzentrationen eine Histaminfreisetzung zeigen.

In unseren Untersuchungen fiel ferner auf, daß die nicht-immunogenen Stimuli (C5a und Kalzium-Ionophor) in den verschiedenen Gruppen zu wesentlich ausgeprägteren Unterschieden in der Empfindlichkeit der peripheren Leukozyten von Pferden führen als immunogene Stimuli (Lieschgras und Hausstaubmilbe).

Offenbar spielen Lieschgras und Hausstaubmilbe nicht die entscheidene Rolle als mögliche Allergene.

Da bei geringer Konzentration der Stimuli die Reaktion bei allen Gruppen schwach war und sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ergab, sind wir der Ansicht, daß sich die peripheren Leukozyten des Pferdes relativ schwer stimulieren lassen.

In der vorliegenden Arbeit wurde ein signifikanter Unterschied der Leukozytenzahlen in der Zellsuspension zwischen Pferden mit allergieverdächtiger COPD (Gruppe A), nichtallergieverdächtiger COPD (Gruppe B) sowie der Kontrollgruppe (Gruppe C) festgestellt. Geht man wie GERBER et. al. (1982) davon aus, daß es sich dabei aufgrund der Art der Zellgewinnung weitgehend um Basophile handelt, so steht mein Ergebnis im Widerspruch zu den Resultaten der

vorher genannten Autoren. Diese fanden keinen signifikanten Unterschied zwischen den Basophilenzahlen bei allergischen und gesunden Pferden. Allerdings stimmt die proportionale Beziehung zwischen der Leukozytenzahl in der Zellsuspension und der Histaminfreisetzung in unserer Arbeit (Tab. 14) mit den Ergebnissen von GERBER et al. (1982) überein. Sie fanden ebenfalls eine positive Korrelation zwischen der Anzahl Basophiler pro ml Zellsuspension und dem Histamingehalt pro ml Zellsuspension. Diese Korrelation ist nach ihrer Meinung bei allergischen Pferden stärker ausgeprägt.

In dieser Arbeit wurde erstens ein deutlicher Unterschied zwischen den Histaminfreisetzungsraten von Atemwegsmastzellen und von basophilen Leukozyten (Tab. 15) und zweitens eine signifikant höhere Histaminfreisetzung aus Atemwegsmastzellen von Pferden der Gruppe A im Vergleich zur Gruppe B ermittelt (Tab. 15). Dies spricht für eine erhöhte Empfindlichkeit der Atemwegsmastzellen im Vergleich zu basophilen Leukozyten und für eine Überempfindlichkeit der Mastzellen im TBS bei allergieverdächtigen im Gegensatz zu nichtallergieverdächtigen Pferden.

Der Unterschied in der Anzahl von Zellen in der Zellsuspension zwischen beiden Gruppen hat dagegen keine Bedeutung (Tab. 16).

Unterschiede in der Empfindlichkeit zwischen Basophilen und Lungenmastzellen beim Menschen wurden von BIENENSTOCK et al. (1982) auf die nicht einheitliche Morphologie, Funktion und Lokalisation zurückgeführt. Nach McGLASHAN et al. (1982) setzen Lungenmastzellen mehr Histamin frei als basophile Leukozyten.

Von THOMAS und SIMONS (1969) sowie TURNBULL et al. (1977) wurden im Sputum von Asthmatikern eine höhere Histaminkonzentration als bei Nichtasthmatikern gefunden. Ähnliche Ergebnisse liegen von BRYANT (1979) bei Patienten mit Asthma bronchiale im Vergleich zu Patienten mit chronischer Bronchitis vor.

Eine Speziesabhängigkeit des C5a-Peptids, wie sie von REGAL et al. (1983) beschrieben wurde, konnte von uns nicht beobachtet werden. Menschliches C5a bewirkte auch eine Histaminfreisetzung aus Pferdemastrzellen.

Die Gesamtanzahl positiver Testergebnisse (Freisetzung von mehr als 15 % Histamin) war bei Verwendung von TBS im Vergleich zu Blut größer (Tab. 17).

Auch weist der signifikante Unterschied zwischen den Gruppen A und B nach Stimulation mit Lieschgras und Hausstaubmilbe bei Verwendung von Sekret im Vergleich

zur Verwendung von Blut auf die Bedeutung der Bestimmung der Histaminfreisetzung aus TBS hin (Tab. 15).

BRYANT (1969) vertritt eine ähnliche Ansicht. Da Histamin im Blut sehr schnell metabolisiert wird, hält er es deshalb für sinnvoll, daß man Sputum für die Bestimmung von Histamin verwendet.

Die in der vorliegenden Arbeit gewonnenen Ergebnisse der tracheobronchoskopischen und zytologischen Untersuchungen ermöglichten eine definitive Zuordnung von Pferden mit COPD nach Allergieverdächtigkeit und Krankheitsgrad. Die Ergebnisse der Histaminfreisetzungsbestimmungen lieferten ein weiteres wichtiges Kriterium zur Abklärung eines Allergieverdachts bei COPD.

Als Untersuchungsmaterial war Tracheobronchialsekret effizienter als Blut. Dabei erwies sich die Verwendung nichtimmunogener Stimuli (C5a und Kalzium-Ionophor) in höheren Konzentrationen als empfehlenswert für weitere Untersuchungen.

F. Zusammenfassung

In einer klinischen Studie wurden 73 Pferde mit COPD auf mögliche Hinweise für das Vorliegen einer Allergie untersucht. Als Kontrollgruppe dienten 20 Pferde. Durch die Auswahlkriterien "arterielle Blutgasanalyse", "Tracheobronchoskopie" und "Zytologie des Tracheobronchialsekretes (TBS)" konnte eine Einteilung in vier Krankheitsgruppen vorgenommen werden:

- A1 : latente bis geringgradige, allergieverdächtige COPD (26 %)
- A2 : mittel- bis hochgradige, allergieverdächtige COPD (20.5 %)
- B1 : latente bis geringgradige, nichtallergieverdächtige COPD (33 %)
- B2 : mittel- bis hochgradige, nichtallergieverdächtige COPD (20.5 %)

Diese Zuordnung konnte durch Bestimmung der in vitro Histaminfreisetzung aus peripheren Leukozyten und aus Atemwegsmastzellen durch die Stimuli C5a (humanes Komplementfragment), Kalzium-Ionophor, Lieschgras und Hausstaubmilbe bestätigt werden.

46 % der getesteten lungenkranken Pferde waren allergieverdächtig. Dabei war in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht keine Disposition zur allergischen Pneumopathie erkennbar.

Hinweise für einen Allergieverdacht waren durch Farbe,

Struktur und Ablagerungsform des TBS und durch das vermehrte Auftreten von Mastzellen und eosinophilen Granulozyten im Sekretausrich gegeben.

Anhand der Kriterien arterieller PaO_2 und Häufigkeit des Vorkommens von Makrophagen und neutrophilen Granulozyten im TBS konnte in den Gruppen A und B eine Beurteilung des Schweregrades der COPD vorgenommen werden. Die Quotienten gebildet aus schaumigen Makrophagen / Gesamtmakrophagen und Gesamtmakrophagen / Neutrophilen waren in den Untergruppen A1 und B1 deutlich höher als in A2 und B2.

Die Ergebnisse der In-vitro Histaminfreisetzung lassen sich wie folgt zusammenfassen:

1. In der allergieverdächtigen Gruppe A wurde signifikant mehr Histamin aus peripheren Leukozyten freigesetzt als in Gruppe B und in Kontrollgruppe C. Bei abnehmender Konzentration der verwendeten Stimuli nahm auch die Histaminfreisetzung ab.
2. Zwischen der Zellzahl in der Leukozytensuspension und der Histaminfreisetzung bestand eine positiv proportionale Korrelation.
3. Die Histaminfreisetzung im TBS war ausgeprägter als im Blut. Insbesondere fand sich eine Allergenspezifische Histaminfreisetzung durch Lieschgras bzw. D. pter. nur in TBS-Suspensionen.
4. Aus den Atemwegsmastzellen der Pferde in Gruppe A wurde ebenfalls mehr Histamin freigesetzt als bei den Pferden in Gruppe B.
5. Mit der Verwendung nichtimmunologischer Stimuli wie C5a und Kalzium-Ionophor wurden sowohl im Blut wie auch im Tracheobronchialsekret die höchsten Histaminfreisetzungsraten erzielt.

G. Summary

Proof of suspected allergy in horses with COPD by tracheobronchoscopy and cytologic examinations as by in vitro histamine release from blood and tracheobronchial secretion

the possible involvement of allergic reactions was evaluated in a clinical study in 73 horses with COPD and a control group of 20 horses.

With the parameters arterial blood gas analysis, tracheobronchoscopy, and cytology of tracheobronchial secretion, COPD was divided into four groups:

A1 : latent to mild COPD, probably allergic (26 %)

A2 : moderate to severe COPD, probably allergic (20.5 %)

B1 : latent to mild COPD, non allergic (33 %)

B2 : moderate to severe COPD, non allergic (20.5 %)

This classification was confirmed by the evaluation of in vitro histamine release from peripheral leucocytes and respiratory mast cells after stimulation with C5a (human complement fragment), Ca-ionophore, timothy pollen, and house dust mite, respectively.

46 % of the examined horses were regarded as probably allergic. A disposition to allergic pneumopathies according to age or sex could not be seen.

The tentative diagnosis of an allergy was made by discerning color, structure, and accumulation of the tracheobronchial secretion and the increased occurrence

of mast cells and eosinophilic granulocytes in the smear preparation.

The severity of COPD in groups A and B was graded according to the parameters arterial oxygen partial pressure, number of macrophages and neutrophilic granulocytes in the smear preparation.

The ratios of foamy macrophages to total macrophages and total macrophages to neutrophils were considerably higher in the subgroups A1 and B1, compared to A2 and B2.

The results of in vitro histamine release studies can be summarized as follows:

1. Significantly more histamine was released from peripheral leucocytes of the allergy suspected group A in comparison to group B or the control group C. With decreasing concentration of the stimuli, the release of histamine decreased as well.
2. There was a positive correlation between the number of cells in leucocytes suspension and the histamine release.
3. The histamine release in the tracheobronchial secretion was higher than in blood. Allergen-specific histamine release after stimulation with timothy pollen or house dust mite was found only in TBS-suspensions.
4. More histamine was released from respiratory mast cells of horses from group A than of horses from group B.
5. The application of non-immunological stimuli such as C5a and Ca-ionophore led to the highest histamine release, both in blood and in tracheobronchial secretion.

H. LITERATURVERZEICHNIS

AMERICAN THORACIC SOCIETY (1962):

Definition and classification of chronic bronchitis,
asthma and pulmonary emphysema.

Am. Rev. Respir. Dis., 85, 762 - 768

AMMAR, A ., H. KIRCHHOF, J. HEITMANN, C. MEIR,
J. FISCHER und E. DEEGEN (1981):

Nachweis und Differenzierung von Mykoplasmen in Bronchial-
sekreten einschließlich serologischer Untersuchungen von
Pferden mit akuten und chronischen Atemwegserkrankungen.
Berl. Münch. Tierärztl. Wschr., 23, 457 - 462

ARCHER, R.K. (1963):

The eosinophil leucocyte.
Series Haematol., 1, 3 - 6

ATKINSON, G., M. ENNIS und F.L. PEARCE (1979):

The effect of alkaline earth cations on the release
of histamine from rat peritoneal mast cells treated
with compound 48/80 and peptide 401.
Brit. J. Pharmacol., 65, 395 - 301

AUSTEN, K.F. (1974):

Reaction mechanisms in the release of mediators
of immediate hypersensitivity from human lung.
Fed. Proc., 33, 2256 - 2262

AUSTEN, K.F., und R.P. ORANGE (1975):

Bronchial asthma: The possible role of the chemical
mediators of immediate hypersensitivity in the
pathogenesis of subacute and chronic disease.
Am. Rev. Respir. Dis., 112, 423 - 436

BACH, M.K., und J.R. BRASHLER (1974):

In vitro production of SRS-A in the rat on
treatment with calcium ionophores.
J. Immunol., 113, 2040 - 2044

BAERMANN-WETZEL (1977):

Veterinärmedizinische Parasitologie.
In: BOCH, H.C. und R. SUPPERER
Verlag Paul Parey, Berlin, Hamburg, S. 34

BAUR, X., und A. THIEL (1978):

Prophylaxe von Sofort-und Spätreaktionen bei
exogen-allergischem Asthma bronchiale.
Münch. Med. Wschr., 120, 1269 - 1273

BEECH, J. (1975):

Cytology of tracheobronchial aspirates in horses.
Vet. Pathol., 12, 157 - 164

BEECH, J. (1979):

Tracheal wash techniques and cytology.
Vet. Clin. Worth. Am.: Large animal Pract., 1, 144 - 169

BEECH, J. (1982):

Allergic diseases in horses, diagnosis and treatment.
28. Annual Veterinary Medicine Convention, Atlanta,
Dec. 1982

BEHRENDT, H., U. ROSENKRANZ und W. SCHMUTZLER (1978):

Ultrastructure of isolated human mast cells during
histamine release induced by ionophore A 23187.
Int. Archs. Allergy appl. Immun., 56, 188 - 192

BERRIDGE, M.J. (1975):

The interaction of cyclic nucleotides and calcium in
the control of cellular activity.
Adv. cyclic Nuc.
Res., 6, 1 - 6

BIENENSTOCK, J., A.D. BEFUS und F. PEARCE (1982):

Mast cell heterogenicity: derivation and function,
with emphasis on the intestine.
J. Allergy Clin. Immun., 70, 407 - 412

BISCHOFF, E., BIRGIT KRAUSE-MICHEL und D. NOLTE (1986):

Zur Bekämpfung der Hausstaubmilben in Haushalten von
Patienten mit Milbenasthma.
Allergologie, 10, 448 - 457

BOKISCH, V.A., H.J. MULLER-EBERHARD und
C.G. COCHRANE (1969):

Isolation of fragment (C3a) of the third complement
containing anaphylatoxin and chemotactic activity
and description of an anaphylatoxin inactivator of
human serum.
J. Exp. Med., 129, 1109 - 1130

BRYANT, D.H. (1979):

Concentration of histamine in the sputum of patients
with asthma or chronic bronchitis. In: The mast cell,
its role in health and disease. Eds. J. Pepys
and A.M. Edwards.
Pitman Medical Publ., Tunbridge Wells, PP. 309 - 314

BURKA, J.F., T.R. DELINE, M.C. HOLROYDE
und P. EYRE (1976):

Chemical mediators to anaphylaxis (histamine, 5-HT,
SRS-A) released from horse lungs and leucocytes in vitro.
Res. Comm. chem. pathol. Pharmac. 13, 379 - 388

BUTLER, E.B. (1976):

The cytology of respiratory secretions. In: T.B. STRETTON
(Hrsg.): Recent advances on respiratory medicine.
Ed. Churchill, Livingstone, Edinburgh, S. 39 - 62

CARABELLI, A.A. (1958):

Cytology patterns in bronchopulmonary disease.
Am. Rev. Respir. Dis., 37, 22 - 31

CHODOSH, S. (1970):

Examination of sputum cells.
N. Engl. J. Med., 282, 854 - 857

CHODOSH, S., und C. MEDICI (1971):

The bronchial epithelium in chronic bronchitis.
I. Exfoliative cytology during stable, acute
bacterial infection and recovery phases.
Am. Rev. Respir. Dis., 104, 888 - 898

CHODOSH, S., C.W. ZACCHEO und M.S. SEGAL (1962):

The cytology and histochemistry of sputum cells.
I. Preliminary differential counts in chronic bronchitis.
Am. Rev. Respir. Dis., 85, 635 - 648

COCHRANE, C.G., und H.J. MÜLLER-EBERHARD (1968):

The derivation of two distinct anaphylatoxin activities
from the third and fifth components of human complement.
J. Exp. Med., 127, 371 - 377

CODE, C.F., und H.R. HESTLER (1939):

The blood histamine during anaphylactic
shock in the horse and calf.
Am. J. Physiol., 127, 71 - 77

COOK, W.R. (1976):

Chronic bronchitis and alveolar emphysema in the horse.
Vet. Rec., 99, 448 - 451

COOKE, R.A. (1922):

Studies in specific hypersensitiveness.
IV. New etiological factors in bronchial asthma.
J. Immunol., 7, 142 - 149

COOMBS, R.R.A. ., und P.G.H. GELL (1968):

Classification of allergic reactions for clinical hypersensitivity and disease. In: Clinical aspects of immunology; P.G.H. GELL u. R.R.A. COOMBS. Blackwell scientific Publications, Oxford, 575 - 596

DEBELIC, M. (1975):

Inhalative Acetylcholintests bei chronischen unspezifischen Atemwegserkrankungen.
Dtsch. med. Wschr., 100, 1163 - 1168

DECONTO, I. (1983):

Zytologische und bakteriologische Untersuchung des Tracheobronchialsekretes bei chronisch lungenkranken Pferden.
Diss. tierärztl. Hochsch. Hannover

DEEGEN, E. (1984):

Beurteilung von Blutgasparametern des arteriellen Blutes bei Pferden mit respiratorischen und metabolischen Störungen.
Prakt. Tierarzt, 65, 128 - 132

DEEGEN, E., und P. MÜLLER (1983):

Die Bedeutung von "air trapping" bei Pferden mit chronisch obstruktiver Bronchitis.
Tierärztl. Prax., 11, 77 - 84

DEEGEN, E., P. MÜLLER und K. PETZOLDT (1982):

Bronchoscopy and cytological examination of bronchial secretions in horses with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).
Poumon-Coeur, 38, 311 - 316

DROMMER, W., F.J. KAUP, O. KLEIN und E. DEEGEN (1987):

Ultrastrukturelle Alterationen an den Clara-Zellen bei chronisch obstruktiver Bronchitis des Pferdes.
Dtsch. tierärztl. Wschr., 94, 63 - 67

EISER, N.M. (1983):

Histamine receptors in the bronchi.
J. Respir. Dis., 64, 21 - 25

EMPEY, D.W., L.A. LAITINEN, L. JACOBS, W.M. GOLD,
H.A. NADEL (1976):

Mechanisms of bronchial hyperactivity in normal
subjects after upperrespiratory tract infection.
Am. Rev. Respir. Dis., 113, 131 - 139

ENDERS, P. (1982):

Farbatlant der Medizin, Bd. 4: Atmungsorgane.
Thieme Verlag, Stuttgart, New York

ENNIS, M., G. ATKINSON und F.L. PEARCE (1980):

Inhibition of histamine release induced by
compound 48/80 and peptide 401 in the presence and
absence of calcium. Implications for the mode of
action of anti-allergic compounds.
Agents and Actions, 10, 222 - 227

ENNIS, M., A. TRUNEH, J.R. WHITE und
F.L. PEARCE (1981):

Inhibition of histamine secretion from mast cells.
Nature, 289, 186 - 191

EPSTEIN, R.L. (1972):

Constituents of sputum: A simple method.
Ann. Int. Med., 77, 259 - 265

EYRE, P. (1972 a):

Equine pulmonary emphysema: A bronchopulmonary
mold allergy.
Vet. Rec., 91, 124 - 130

EYRE, P. (1972 b):

Equine pulmonary emphysema: A bronchopulmonary mold allergy.
Vet. Rec., 91, 134 - 140

EYRE, P. (1975):

Preliminary studies of pharmacological antagonism
of anaphylaxis in the horse.
Can. J. Comp. Med., 40, 149 - 152

EYRE, P., und A.L. LEWIS (1973):

Acute systemic anaphylaxis in the horse.
Brit. J. Pharm., 48, 426 - 437

FALK, G.A., A.J. OKINAKA und G.W. SISKIND (1972):

Immunoglobulins in the bronchial washings of patients
with chronic obstructive pulmonary diseases.
Am. Rev. Respir. Dis., 105, 14 - 21

FINDLAY, S.R., und L.M. LICHTENSTEIN (1978):

Basophil "Releasability" in patients with intrinsic asthma.
J. Allergy Clin. Immunol., 61, 157 - 158

FINDLAY, S.R., und L.M. LICHTENSTEIN (1980):

Basophil "Releasability" in patients with asthma.
Am. Rev. Respir. Dis., 122, 53

FISCHER, J. (1980):

Bronchoskopische Untersuchung als Beitrag zur
klinischen und ätiologischen Diagnostik bei Pferden
mit Atemwegserkrankungen.
Diss. tierärztl. Hochsch. Hannover

FISCHER, J., E. DEEGEN und R. LIESKE (1982):

Bronchoskopischer Nachweis einer patenten
Lungenwurminfektion beim Pferd.
Tierärztl. Prax., 10, 35 - 41

FISCHER, B., und W. SCHMUTZLER (1980):

Quantitative Methoden der Allergie. I. Bestimmung
von Mediatorsubstanzen der Allergie: Histamin.
Allergologie, 3, 356 - 363

FOREMAN, JC., JL. MONGAR, BD. GOMPERTS und
LG. GARLAND (1975):

A possible role for cyclic AMP in the regulation of
histamine secretion and the action of cromoglycate.
Biochem. Pharmacol., 24, 538 - 544

FOREMAN, JC., MB. HALLET und JL. MONGAR (1977):

The relationship between histamine secretion
and 45 calcium uptake by mast cells.
J. Physiol., 271, 193 - 198

FRICKHOFEN, N., und W. KÖNIG (1979):

Der neutrophile Granulozyt.
Dtsch. med. Wschr., 104, 1529 - 1534

GEMSA, D., M. SEITZ, W. DEIMANN, E. BÄRLIN
und H.G. LESER (1981):

Mediatoren aus Makrophagen.
Allergologie, 4, 308 - 313

GERBER, H. (1973):

Chronic pulmonary disease in the horse.
Equine Vet. J., 8, 26 - 33

GERBER, H. (1980):

Zur Pathogenese der chronischen Bronchitis des Pferdes.
7. Arb.-Tagg. d. Fachgr. Pfd. Krh., DVG,
Hamburg, S. 1 - 16

GERBER, H. (1982):

Krankheiten des Atmungsapparates.
In: H-J. WINTZER (Hrsg.): Krankheiten des Pferdes.
Verlag Parey, Berlin, Hamburg, S. 2 - 58

GERBER, H., P. HOCKENJOS, S. LAZARY, M. KINGS
und A. DE WECK (1982):

Histaminfreisetzung aus Pferdeleukozyten durch
Pilzallergene.
Dtsch. tierärztl. Wschr., 7, 267 - 270

GREEN, G.M., G.J. JAKOB, R.B. LOW und G.S. DAVIS (1977):

Defense mechanism of respiratory membrane.
Am. Rev. Respir. Dis., 115, 479 - 514

GRIMMER, Q., R. BOLLE, A. FROSTAD und K. AAS (1977):

A new well-characterized, purified allergen
preparation from Timothy pollen. III. Immunological
properties in the human immunoglobulin E system.
Int. Archs. Allergy app.Immun., 55, 41 - 46

HALLIWELL, R.E.W., J.B. FLEISCHMANN, M. MACKAY-SMITH,
J. BEECH und D.E. GUNSON (1979):

The role of allergy in chronic pulmonary disease
of horse.
J. Am. Vet. Med. Assoc., 174, 277 - 281

HANNA, C.J., und P. EYRE (1978):

Pharmacological studies of pulmonary vein of horse.
Can. J. Physiol. Pharmac., 56, 812 - 817

HANNA, C.J., P. EYRE, P. WIWELLS und
D.G. McBEATH (1982):

Equine immunology 2. Immunopharmacology-
biochemical basis.
Equine Vet. J., 14, 16 - 24

HANSEL, F. K. (1953):

Clinical allergy.
Verlag C.V. Mosby Co, St. Louis, S. 408 - 419

HERZOG, H. (1982):

Die Übererregbarkeit der Atemwege als Grundlage
des Asthma bronchiale. In: E. FOCHS und D. PALM:
Asthma bronchiale, bronchiale Übererregbarkeit,
Asthmaprophylaxe.
Verlag Schattauer, Stuttgart, New York, S. 47 - 60

HOGG, J.C., P.-D. PARE, R.C. BAUCHER, M.C. MICHOD,
G. GUERZON und L. MOROZ (1977):

Pathologic abnormalities in asthma.
In: LICHTENSTEIN, M., K.F. AUSTEN (eds): Asthma II:
Physiology, Immunopharmacology and Treatment.
Academic press, New York

HOCKENJOS, PH., Y. MUMCUOGLU und H. GERBER (1981):

Zur möglichen aetiologischen Bedeutung von Heumilben
für allergisch bedingte Lungenkrankheiten des Pferdes.
Schweiz Arch. Tierheilk., 123, 129 - 136

HOLFORD-STREVENS, V., L. WIDE, J.F. MILNE und J. PEPYS (1970):

Allergens and antigens of Dermatophagoides farinae.
Clin. Exp. Immunol., 6, 49 - 59

HOOK, W.A., P.R. SIRAGANIAN und S.M. WAHL (1975):

Complement-induced histamine release from human basophils.
I. Generation of activity in human serum.
J. Immunol., 4, 1185 - 1190

HUNNINGHAKE, G. W., J.E. GADEK, O. KAWANAMI,
V.J. FERRANS und R.G. CRYSTAL (1979):

Inflammatory and immune processes in the human lung in
health and disease.: evaluation by bronchoalveolar lavage.
Am. J. Pathol., 97, 149 - 198

INGRAM, R.H.Jr., und E.R. MCFADDEN (1979):

Acute responsiveness of airways in transition
between health and disease.
In: MACKLEM, P.T. und S. PERMUTT (Hrsg.): The lung
in the transition between health and disease.
Verlag Marcel Dekker, New York, S. 315

JÖRGENSEN, H., H. BEHRENDT, B. DAMERAU und
W. SCHMUTZLER (1986):

The effects of anaphylatoxins C3a and C5a on
isolated mast cells from rat and man.
Agents and Actions, 18, 112 - 117

KALINER, M., und K.F. AUSTEN (1973):

A sequence of biochemical events in the antigen-
induced release of chemical mediators from
sensitized human lung tissue.
J. Exp. Med., 138, 1077 - 1094

KALTREIDER, H.B. (1976):

Expression of immune mechanisms in the lung.
Am. Rev. Respir. Dis., 113, 347 - 379

KALTREIDER, H.B., J.L. CALDWELL und E. ADAM (1977):

The effect of the consequence of an organic
particulate antigen instilled into bronchoalveolar
spaces of normal canine lung.
Am. J. Respir. Dis., 116, 267 - 280

KAUP, F-J., W. DROMMER, C. IREGUI, E. DEEGEN und
H.A. SCHOON (1985):

Licht- und elektronenmikroskopische Befunde bei
Pferden mit chronisch obstruktiver Bronchitis.
9. Arb.-Tagg. d. Fachgr. Pfd. Krh., DVG, Münster

KAZIMIERCZAK, W., und B. DIAMANT (1978):

Mechanisms of histamine release in anaphylactic and anaphylactoid reactions.
 Progr. Allergy, 24, 295 - 302

KERN, A. (1921):

Dust sensitization in bronchial asthma.
 Med. Clin. N. Amer., 5, 75 - 81

KÖNIG, W., PH. PFEIFFER und A. BOHN (1982):

Mediatoren der allergischen Reaktion.
 Immun. Infekt., 10, 35 - 43

LARSON, V.L., und R.H. BUSCH (1985):

Equine tracheobronchial lavage: Comparison of lavage cytologic and pulmonary histopathologic findings.
 Am. J. Vet. Res., 46, 144 - 146

LICHTENSTEIN, L.M. (1975):

The mechanism of basophil histamine release induced by antigen and by the calcium ionophore A23/87.
 J. Immunol., 114, 1692 - 1698

LICHTENSTEIN, L. M., und A.G. OSLER (1964):

Studies of the mechanisms of hypersensitivity phenomena.
 IX. Histamine release from human leucocytes by Ragweed pollen antigen.
 J. Exp. Med., 120, 507 - 530

LICHTENSTEIN, L.M., und R.DE BERNARDO (1971):

IgE-mediated histamine release : in vitro separation into two phases.
 Int. Archs. Allergy app.Immun., 41, 56 - 71

LITTLEJOHN, A. (1978):

Studies on the physiopathology of chronic obstructive pulmonary disease in the horse.
DVSc Thesis, University of Pretoria

LIU, W. (1964):

An introduction to respiratory cytology.
Charles, C. Thomas, Publ., Springfield, Illinois

LOWELL, F. (1964):

Observation on "heaves" A asthma-like syndrome in the horse.
J. Allergy, 35, 322 - 330

LOWENSTEIN, H. (1978):

Immunological partial identity and in vitro inhibitory effect of two major Timothy pollen allergens to whole pollen extract of four grasses.
Int. Archs. Allergy app. Immun., 57, 379 - 383

LÖWHAGEN, O. (1983):

Some procedures used to assess clinical airway hyperreactivity.
Eur. J. Respir. Dis., 131, 215 - 239

MAASCH, H.J., B. FISCHER, R. WAHL und U. WAHN (1964):

Comparison between histamine release assay and RAST inhibition as tools for allergen extract standardization.
Int. Archs. Allergy app. Immun., 73, 314 - 320

MacKAY, R.J., und K.A. URQUHART (1979):

An outbreak of eosinophilic bronchitis in horses possibly associated with Dictyocaulus arnfieldi infection.
Equine Vet. J., 11, 110 - 112

MAIR, T.S. (1987):

Value of tracheal aspirates in the diagnosis of chronic pulmonary disease in the horse.
Equine Vet. J., 5, 463 - 465

MAIR, T.S., C.R. STOKES und F.J. BOURNE (1987):

Cellular content of secretions obtained by lavage from different levels of the equine respiratory tract.
Equine Vet. J., 5, 458 - 462

MANDEL, M.A., K.J. DVORAK, L.W. WORMAN und J.J. DeCOSSE (1976):

Immunoglobulin content in the bronchial washing of patient with benign and malignant pulmonary disease.
New-Engl. J. Med., 295, 694 - 698

MANSMANN, R. A., und J.A. MANSMANN (1969):

Cytology of equine nasal secretions.
J. Am. Vet. Med. Assoc., 154, 1037 - 1042

MANSMANN, R.A., und H.D. KNIGHT (1972):

Transtracheal aspiration in the horse.
J. Am. Vet. Med. Assoc., 160, 1527 - 1529

MATTHYS, H. (1982):

Pneumologie.
Verlag Springer, Berlin, Heidelberg

MATTHYS, H., und COSTABEL (1982):

Diagnostik der interstitiellen Lungenerkrankungen durch bronchoalveoläre Lavage.
Dtsch. Med. Wschr., 107, 740 - 742

MAUNSEL, K. (1968):

Mites and house dust allergy in bronchial asthma.
Lancet, 1, 1267 - 1271

McFADDEN, E.R., N.A. SOLTER und R.H. INGRAM (1980):

Magnitude and site of airway response to exercise
in relation to arterial histamine levels.
J. Allergy Clin. Immun., 66, 472 - 477

McGLASHAN, D.W.Jr., R.P. SCHLEIMER und
S.P. PETERS (1982):

Generation of leukotrienes by purified human lung
mast cells.
J. Clin. Invest., 70, 747 - 751

McPHERSON, E.A., und G.H.K. LAWSON (1974):

Some aspects of chronic pulmonary disease of
horses and method of their investigation.
Equine Vet. J., 6, 1 - 6

McPHERSON, E.A., G.H.K. LAWSON, J.R. MURPHY,
J.M. NICHOLSON, R.G. BREEZE und H.M. PIRIE (1979):

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in horses:
Aetiological studies: Response to intradermal and
inhalation antigenic challenge.
Equine Vet. J., 11, 159 - 166

MILLER, D.L. (1963):

A study of techniques for the examination of sputum
in field survey in chronic bronchitis.
Am. Rev. Respir. Dis., 88, 473 - 483

MORGAN, K.L., und F.J. BOURNE (1980):

Immunoglobulin levels in porcine nasal and tracheal
secretion. The influence of method of collection.
J. Immunol., 37, 165 - 173

MORGENROTH, K., und D. NOLTE (1981):

Atlas der Pneumologie.
Pharmazeutische Verlagsgesellschaft, München

MUMCUOGLU, Y. (1977):

House dust mites in Switzerland. II. Culture and
control.
Int. J. Acar., 3, 19 - 25

MYGIND, N. (1978):

Nasal allergy.
Blackwell scientific publication, Oxford

NADEL, J.A. (1973):

Neurophysiologic aspects of asthma.
In: K.F. AUSTEN, L.M. LICHTENSTEIN (eds.):
Asthma: Physiology, immunopharmacology and treatment.
Academic press, New York, S. 29 - 37

NADEL, J.R. (1982):

Asthma Hyperreaktivität der Atemwege.
In: W.T. ULMER (Hrsg.): Bochumer Treff 1982
Verlag Gedon und Reuss, München

NICHOLS, J.M., J.M. CLAYTON, H.M. PIRIE und
J.M. DUNCAN (1978):

A pathological study of the lung of foals infected
experimentally with *parascaris equorum*.
J. Com. Pathol., 88, 261 - 274

NOLTE, D. (1975):

Atmungsreflexe und ihre klinische Bedeutung.
Med. Klin., 70, 1793 - 1799

NUYTEN, J., E. MUYLLE, W. OYAERT, C. VAN DEN HENDE,
K. VLAMINCK und DE KEERSMAECKER (1983):

Cytology, bacteriology and phagocytic capacity of
tracheobronchial aspirates in healthy horses and
horses with chronic obstructive pulmonary disease.
Zbl. Vet. Med., A, 30, 114 - 120

OPPENHEIMER, E.A., S.W.A. KUPER, M. RIGATTO und
D. SHORTRIDGE (1967):

Cytological examination of the sputum.
Lancet, 2, 1001 - 1002

PAULI, B., H. GERBER und U. SCHATZMANN (1972):

"Farmers lung" beim Pferd.
Path. Mikrobiol., 38, 200 - 214

PEARCE, F.L. (1984):

Die Stimulus-Sekretions-kopplung in den Mastzellen.
Allergologie, 1, 27 - 29

PEARCE, F.L., und J.R. WHITE (1981):

Histamine secretion from rat peritoneal mast cells.
Brit. J. Pharmacol., 72, 341 - 347

PEARCE, F.L., M. ENNIS, A. TRUNEH und
J.R. WHITE (1981):

Role of intra- and extracellular calcium in histamine
release from rat peritoneal mast cells.
Agents and Actions, 11, 51 - 56

PECORA, D.V., und M.W. TOLL (1961):

Observation on the cytology of tracheobronchial
secretions collected by a new technique.
Dis. chest., 39, 256 - 259

PEPYS, J., M. CHAN und F.E. HARGREAVE (1968):

Mites and house dust allergy.
Lancet, 1, 1270 - 1272

PIPER, P.J. (1976):

Release of active substances during anaphylaxis.
Agents and Actions, 6, 547 - 550

RAIDT, J. (1980):

Ein verbesserter Nachweis von eosinophilen Granulozyten
und Mastzellen im Bronchialsekret von Pferden als
Beitrag zur allergischen Diagnostik bei Atemwegs-
erkrankungen.
Diss. tierärztl. Hochsch. Hannover

RAIDT, J., und K. PETZOLDT (1981):

Ein praktischer Nachweis allergieassozierter Zellen
im Bronchialsekret von lungenkranken Pferden.
Tierärztl. Prax., 9, 353 - 358

RASMUSSEN, H. (1970):

Cell communication, caculation and cyclic adenosine
monophosphate.
Science, 170, 405 - 411

REGAL, J.F., T.M. HARDY, F.B. CASEY und
L.W. CHAKRIN (1983):

C5a-induced histamine. Species specificity.
Int. Archs. Allergy appl. Immun., 72, 362 - 365

REICHEL, G. (1986):

Obstruktive Atemwegserkrankung aus chemisch-
irritativer und toxischer Ursache.
Allergologie, 9, 469 - 473

REIF, S. (1979):

Epidemiology of equine infectious respiratory diseases.
Vet. Clin. North Am., large animal pract., 1, 3 - 15

REINHARDT, H.J. und H. HURTIENNE (1972):

Biometrische Auswertung von arteriellen und venösen
PO₂, PCO₂ und pH Werten von gesunden und chronisch
lungenemphysemkranken Pferden.
Zbl. Vet. Med., A, 19, 546 - 554

REYNOLDS, H.Y., und H.H. NEWBALL (1974):

Analysis of proteins and respiratory cells obtained
from human lungs by bronchial lavage.
J. Clin. Lab. Med., 84, 559 - 573

REYNOLDS, H.Y., J.D. FULMER, J.A. KAZMIEROWKI,
W.R. ROBERTS, M.M. FRANK und R.G. CRYSTAL (1977):

Analysis of cellular and protein content of bron-
chioalveolar lavage fluid from patients with idio-
pathic pulmonary fibrosis and chronic hyper-
sensitivity pneumonitis.
J. Clin. Invest., 59, 165 - 175

RING, J. (1984):

Reaktionsbereitschaft (Releasability):
Veränderte Reaktionsmuster in der Freisetzung
vasoaktiver Mediatoren.
Allergologie, 2, 41 - 48

RING, J. (1988):

Angewandte Allergologie, 2. Auflage.
Verlag MMV, München

RING, J., D.H. ALLEN, D.A. MATHISON und
H.L. SPIEGELBERG (1980):

In vitro releasability of histamine and serotonin:
Studies of atopic patients.
J. Clin. Lab. Immunol., 3, 85 - 91

ROBINSON, N.E., und P.R. SORENSON (1978):

Pathophysiology of airway obstruction
in horses: A review.
J. Am. Vet. Med. Assoc., 172, 299 - 303

SANERKIN, N.G., und D.N.G. EVANS (1965):

The sputum in bronchial asthma: Pathognomonic Patterns.
J. Path. Bacteriol., 89, 535 - 541

SASSE, H.H.L., und R. HAJER (1980):

Utrechter COPD-Gedanke.
Utrecht, Rijksuniversiteit

SATO, Y. (1979):

Improved staining methods of mast cells in
nasal secretion.
Zbl. Erkrank. Atm. Org., 153, 261 - 263

SCHATZMANN, U. (1970):

Untersuchungen zur Ätiologie chronischer
Lungenkrankheiten des Pferdes.
Diss., Bern

SCHATZMANN, U., und H. GERBER (1972):

Bronchialsekretaspiration beim Pferd.
Schweiz. Arch. Tierheilk., 14, 395 - 399

SCHATZMANN, U., H. GERBER, R. STRAUB, S. LAZARY und
A.L.DE. WECK (1972):

Applied immunology in chronic pulmonary conditions.
In: J.T. BRYANS und H. GERBER: Equine infectious
diseases.
Verlag Karger, Basel, München, S. 448 - 457

SCHMIDT, O.P., und G. PRIMER (1975):

Chronische Bronchitis: Ätiologie und Pathogenese.
Therapiewoche, 3, 180 - 190

SCHOON, H.A., und E. DEEGEN (1983):

Histopathologie der chronisch obstruktiven
Bronchitis bei klinisch manifest erkrankten Pferden.
Tierärztl. Prax., 11, 213 - 221

SCHULTZE-WERNINGHAUS, G. (1985):

Mediatoren bei Asthma bronchiale.
Allergologie, 8, 79 - 89

SHIODA, H., und T. MISHIMA (1966):

The significance of the mast cells in nasal smears
from patients with food allergy.
J. Allergy, 37, 321 - 328

SIMONSSON, B. G. (1983):

Airway hypersensitivity: Definition and short review.
Eur. J. Respir. Dis., 131, 9 - 25

SIRAGANIAN, R.P. (1976):

Automated histamine analysis for in vitro
allergy testing.
J. Allergy Clin. Immun., 6, 525 - 540

STENIUS, B., und L. WIDE (1969):

Reagenic antibody (IgE), skin and provocation tests
to Dermatophagoides culinae and house dust in
respiratory allergy.
Lancet, 2, 455 - 458

STRAUB, R., H. GERBER und SCHATZMANN (1972):

Dexamethason-Behandlung bei chronischen
Lungenerkrankungen des Pferdes.
Schweiz. Arch. Tierheilk., 114, 529 - 539

TAMMERLING, G.J., und P. QUANJER (1980):

Physiologie der Atmung.
Boehringer, Ingelheim, S. 16 - 17

THEIN, P. (1980):

Virusinfektionen und chronische Bronchitis des Pferdes.
7. Arb.-Tagg. d. Fachgr. Pfd. -Krh., DVG,
Hamburg, S. 83 - 91

THOMAS, H.V., und E. SIMONS (1969):

Histamine content in sputum from allergic
and nonallergic individuals.
J. Appl. Physiol., 26, 793 - 797

TIZARD, I.R. (1981):

Einführung in die veterinärmedizinische Immunologie.
Verlag Parey, Berlin, Hamburg

TURNBULL, L.S., L.W. TURNBULL, A.G. LEITCH,
J.W. CROFTON und A.B. KAY (1977):

Mediators of immediate-type hypersensitivity in
sputum from patients with chronic bronchitis and
asthma.

Lancet, 2, 526 - 531

ULMER, W.T. (1976):

Inhalative Noxen: Schwefeldioxid.

In: W.T. ulmer (Hrsg.). Die Lungenfunktionen:
Physiologie und Pathophysiologie, Methodik; 2. Auflage.
Verlag Springer, Berlin, Bd. 4, S. 85

ULMER, W.T., M.S. ISLAM und I. ZIMMERMANN (1977):

Das überempfindliche Bronchialsystem.

Med. Klin., 72, 1049 - 1062

ULMER, W.T., I. ZIMMERMANN, und M.S. ISLAM (1979):

Bronchodilatoren: Neue Erkenntnisse zu einem
therapeutischen Prinzip.

Inn. Med., 8, 328 - 333

ULMER, W.T., und I. ZIMMERMANN (1983):

Histamine level in bronchial mucus and in blood.

J. Respir. Dis., 64, 33 - 39

VOORHORST, R., M. SPIEKSMAS-BOEZEMAN und
F. SPIEKSMAS (1964):

Is a mite the producer of the house dust allergy?

Allergie und Asthma, 10, 329 - 333

VOORHORST, R., und F.TH.M. SPIEKSMAS (1969):

Recent progress in the house dust mites problem.
Acta Allergologica, 24, 115 - 123

VRIES, J.DE., H. BOOY-NOORD, R. LENDE VON DER,
G.J. TAMMERLING, H.J. SLUTTER und N.G.M. ORIE (1969):

Reactivity of airways to exogenous stimuli. Chronic
inflammation of bronchi.
Resp. Reas., 6, 66 - 70

VRIES, K.DE., G.H. KOETER, H. MEURS, J. DE MONCHY
und H.F. KAUFMANN (1982):

Hyperreaktivität des Bronchialsystems.
In: ULMER, W.T. (Hrsg.). Bochumer Treff 1982
Verlag Gedon und reuss, München

WAHN, U. (1980):

Möglichkeiten und Grenzen der Allergen-induzierten
Histaminfreisetzung aus Leukozyten als in vitro-
Technik für die Allergologie.
Allergologie, 3, 364 - 368

WAHN, U. (1985):

Histamin als Mediator der allergischen Reaktion.
Allergologie, 8, 47 - 50

WAHN, U., und R.P. SIRAGANIAN (1980):

Efficiency and specificity of immunotherapy with
laboratory animals allergen extracts.
J. Allergy Clin. Immun., 65, 413 - 421

WARD, P.A., und L.J.J. NEWMAN (1969):

A neutrophil chemotactic factor from human C'5 .
J. Immunol., 102, 93 - 99

WEINBERGER, S.E., J.A. KELMAN, N.A. ELSON,
R.C. YOUNG, H.Y. REYNOLDS, J.D. FULMER und
R.G. CRYSTAL (1978):

Bronchoalveolar lavage in interstitial lung disease.
Ann. Int. Med., 89, 459 - 466

WELLS, P.W., D.G. McBATH, P. EYRE und
C. HANNA (1981):

Equine immunology. An introductory review.
Equine Vet. J., 13, 218 - 222

WHITE. J.R., und F.L. PEARCE (1981):

Role of membrane bound calcium in histamine
secretion from rat peritoneal mast cells.
Agents and Actions, 11, 325 - 329

WIDDICOMBE, J.G. (1977):

Respiratory reflexes and defenses.
In: A.D. BRAIN, D.F. PROCTOR und L.M. REID (Hrsg.):
Respiratory defense mechanism.
Verlag Marcel Dekker, New York, Basel

ZACH, J. (1972):

Praktische Zytologie für Internisten.
Verlag Georg Thieme, Stuttgart

D a n k s a g u n g

Herrn Prof. Dr. Wilfried Kraft danke ich ganz herzlich für die Überlassung des Themas, seine hilfreichen Ratschläge und sein verständnisvolles Warten auf den Abschluß der Arbeit.

Bei Herrn Prof. Dr. J. Ring bedanke ich mich herzlich für die Überlassung des Themas, seine freundliche Unterstützung und Beratung bei der Durchführung der Doktorarbeit.

Mein Dank gilt ferner Herrn Prof.Dr.med.Dr.h.c. O. Braun-Falco für die Möglichkeit, die Doktorarbeit an seiner Klinik durchführen zu dürfen.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. A. Grabner für seine Hilfsbereitschaft, seine Unterstützung bei dem praktischen Teil und seine große Mühe beim Schreiben der Arbeit.

Danken möchte ich auch Herrn Prof. Dr.Dr. K. Osterkorn für seine Hilfe bei der statistischen Arbeit.

Ebenso bedanke ich mich bei den med.-techn. Assistentinnen der Allergieabteilung der Dermatologischen Klinik der LMU; insbesondere Frau F. Sedlmeier und Frau E. Luxenburger.

L E B E N S L A U F

Name: Familienname : Abdel-Salam
Vorname : Mohammed-Naguib
Geburtsdatum : 26.07.52
Geburtsort : Samalout (Minia / Ägypten)
Familienstand : verheiratet, drei Kinder

Bildungsweg

1958 - 1964 : Besuch der Grundschule in Samalout
1964 - 1967 : Besuch der Mittelschule in Samalout
1967 - 1971 : Besuch des Gymnasiums in Samalout
1971 - 1976 : Studium der Tiermedizin an der
Universität Assiut, Ägypten mit
abschließendem Examen (Gesamt-
note "sehr gut")
1977 - 1978 : Tiermedizinischer Dienst im
Wehrministerium
1979 : Beschäftigung an der Medizinischen
Tierklinik der Universität Assiut
Januar 1981 : Erwerb des Magistergrades; Titel
der Arbeit: "Bild des Pansensafts
beim Schaf, welches mit Acker-
stoppeln gefüttert worden ist".
April 1981 : Assistent Lecturer in der
Medizinischen Tierklinik der
Universität Assiut
seit Oktober 1984 : Regierungsstipendiat zur Anfertigung einer Dissertation zum
Dr. med.Vet. an der Medizinischen
Tierklinik der LMU München.

